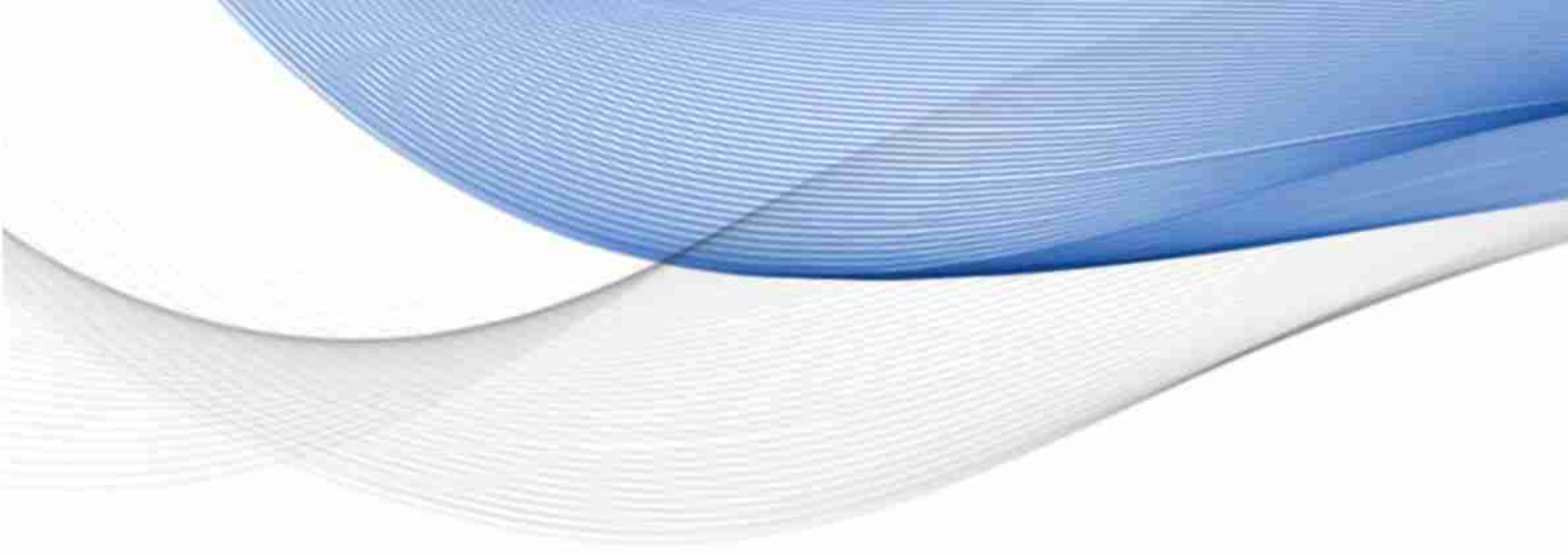




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogeneza	12
2.1.2 Klasyfikacja.....	15
2.1.2.1 Typy morfologiczne.....	15
2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.....	16
2.1.3 Rozpoznawanie.....	20
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie.....	22
2.1.5 Epidemiologia	23
2.1.5.1 Chorobowość.....	23
2.1.5.2 Zapadalność	24
2.1.5.3 Śmiertelność	30
2.1.6 Obciążenie chorobą	34
2.1.6.1 Obciążenie kliniczne.....	34
2.1.6.2 Jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym	36
2.1.6.2.1 Ogólne obniżenie jakości życia spowodowane zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	36
2.1.6.2.2 Pogorszenie jakości życia w porównaniu z innymi nowotworami	37
2.1.6.3 Obciążenie ekonomiczne.....	38
2.1.6.4 Obciążenie systemu ochrony zdrowia w Polsce z powodu raka pęcherza	43
2.1.6.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych <i>Global Burden of Disease</i> (GBD)	46
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	46
2.1.7.1 Leczenie przedoperacyjne.....	46
2.1.7.2 Leczenie uzupełniające	48
2.1.7.3 Paliatywne leczenie systemowe - pierwsza linia leczenia.....	49
2.1.7.4 Paliatywne leczenie systemowe - druga linia leczenia	52
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	53
2.2 Wybór populacji docelowej	63
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	64
3 Interwencja	67
3.1 Charakterystyka pembrolizumabu	67
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	68

3.1.2	Przeciwwskazania.....	71
3.1.3	Przedawkowanie	71
3.1.4	Działania niepożądane	71
3.2	Charakterystyka enfortumabu wedotyny	72
3.2.1	Status rejestracyjny	73
3.2.2	Przeciwwskazania.....	74
3.2.3	Przedawkowanie	74
3.2.4	Działania niepożądane	74
3.3	Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	77
3.3.1	Aktualny status refundacyjny w Polsce	77
3.3.2	Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu	78
3.3.3	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu	82
3.3.4	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	83
3.3.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	93
3.3.6	Refundowane technologie medyczne	95
4	Komparatory	98
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	98
4.2	Charakterystyka gemcytabiny	100
4.2.1	Status rejestracyjny komparatora	102
4.2.2	Przeciwwskazania.....	102
4.2.3	Przedawkowanie	102
4.2.4	Działania niepożądane	103
4.3	Charakterystyka cisplatyny	105
4.3.1	Status rejestracyjny komparatora	106
4.3.2	Przeciwwskazania.....	106
4.3.3	Przedawkowanie	107
4.3.4	Działania niepożądane	107
4.4	Charakterystyka karboplatyny	110
4.4.1	Status rejestracyjny komparatora	111
4.4.2	Przeciwwskazania.....	112
4.4.3	Przedawkowanie	112
4.4.4	Działania niepożądane	112
4.5	Charakterystyka awelumabu.....	114
4.5.1	Status rejestracyjny komparatora	115
4.5.2	Przeciwwskazania.....	115
4.5.3	Przedawkowanie	115
4.5.4	Działania niepożądane	116
5	Efekty zdrowotne	122
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	123

6	Podsumowanie	124
7	Wskazanie refundacyjne, a wskazania rejestracyjne leków	125
8	Aneks	128
8.1	Program lekowy	128
8.2	Refundowane technologie medyczne.....	137
	Spis rysunków	148
	Spis tabel	149
	Bibliografia	152

Wykaz skrótów i akronimów

AHS	Alberta Health Service
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDVMAC	terapia „gęstą dawką” metotreksatu, winblastyny, doksorubicyny i cisplatyny (ang. <i>dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP2013	Europejska Populacja Standardowa
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. <i>Food and Drug Administration</i>)
GC	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną
GK	gemcytabina w połączeniu z karboplatiną
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MIBC	rak pęcherza moczowego naciekający błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	rak pęcherza moczowego nienaciekający błony mięśniowej (ang. <i>non-muscle invasive bladder cancer</i>)
PICO (S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (narządowych; ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
TURBT	przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (ang. <i>Transurethral Resection of the Bladder Tumor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UTUC	rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>upper tract urothelial carcinoma</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

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

W 2022 roku na świecie rak pęcherza moczowego był dziewiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym (614 tys. zachorowań) oraz trzynastym nowotworem złośliwym najczęściej prowadzącym do zgonu (221 tys. zarejestrowanych zgonów) (GLOBOCAN 2022). W Polsce w 2022 roku wśród mężczyzn rak pęcherza moczowego **znajdował się na 4. miejscu** (za rakiem płuca, jelita grubego oraz gruczołu krokowego) **pod względem przyczyn zgonów nowotworowych** - 5,8% zgonów. U kobiet odpowiadał on za 2,1% wszystkich zgonów spowodowanych chorobą nowotworową (Wojciechowska 2024). W 2022 roku w Polsce współczynnik umieralności z powodu raka pęcherza moczowego standaryzowany względem populacji Europy (ASE) wynosił 22,62 u mężczyzn i 4,41 u kobiet (KRN Raporty).

W Polsce w 2022 roku odnotowano 4 180 zgonów oraz 7 458 nowych przypadków raka dróg moczowych (ICD-10: C65, C66, C67, C68), z czego odpowiednio 94% i 92% stanowiły zgony i zachorowania na raka pęcherza moczowego (KRN Raporty).

Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 9% chorych.

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

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

Pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego jest zarejestrowany przez EMA (ang. *European Medicines Agency*) w trzech wskazaniach:

- w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych - na podstawie KEYNOTE-A39/EV-302, wskazanie obecnie wnioskowane;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny - na podstawie badania KEYNOTE-045, wskazanie nieobjęte przedmiotem niniejszych analiz;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 - na podstawie badania KEYNOTE-052, wskazanie nieobjęte przedmiotem niniejszych analiz;

Pembrolizumab w przedmiotowym wskazaniu został zarejestrowany w leczeniu raka urotelialnego w 2024 r. i od tego czasu stanowi standard terapii. Obecnie stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego i z przerzutami, wymienianą przez najważniejsze wytyczne kliniczne (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, AHS 2024).

Jako technologie opcjonalne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przyjęto gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną, a następnie terapię podtrzymującą awelumabem u pacjentów bez progresji choroby. Gemcytabina, cisplatyna i karboplatyna są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych dróg moczowych w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii), a awelumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (Obwieszczenie MZ). Porównanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz przyjętych komparatorów zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przedstawiona zostanie w oparciu o randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-A39/EV-302).

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

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, dając szansę pacjentom z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami, **na wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

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

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

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

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

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

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

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

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

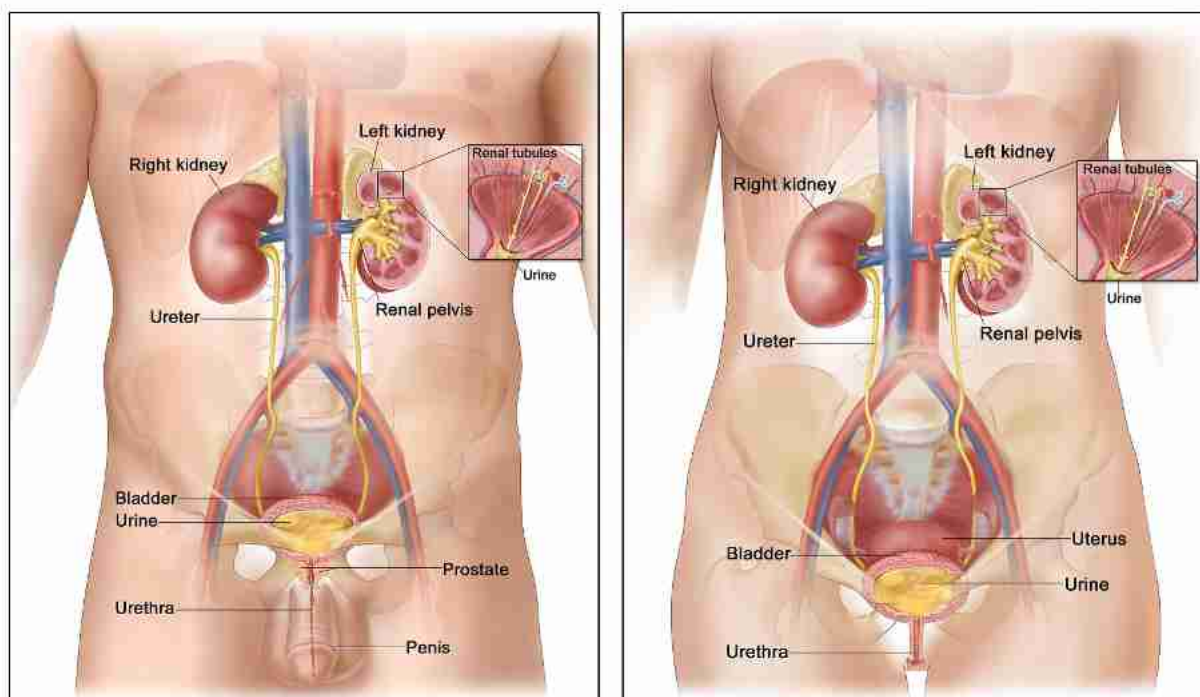
2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak urotelialny to rak nabłonka urotelialnego układu moczowego i jeden z najczęstszych typów raka pęcherza moczowego, występujący prawie trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rak urotelialny może występować w obrębie dolnych dróg moczowych (pęcherz moczowy i cewka moczowa) lub górnych dróg moczowych (układ kielichowo-miedniczkowy i moczowód). Najczęściej wywodzi się z nabłonka przejściowego wyściełającego pęcherz moczowy i może przybierać postać brodawki, wnikając do wnętrza pęcherza. Komórki rakowe tego typu, nazywane TCC (ang. *transitional cell carcinoma*), są najlepiej poznane i najskuteczniej poddają się leczeniu (Ryc. 1) (Izdebska 2005, EAU UTUC 2024).

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

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



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

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

- C66 - nowotwór złośliwy moczowodu,
- C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego,
 - C67.0 - trójkąt pęcherza moczowego,
 - C67.1 - szczyt pęcherza moczowego,
 - C67.2 - ścianę boczną pęcherza moczowego,
 - C67.3 - ścianę przednią pęcherza moczowego,
 - C67.4 - ścianę tylną pęcherza moczowego,
 - C67.5 - szyję pęcherza moczowego
 - C67.6 - ujście moczowodu,
 - C67.7 - moczownik,
 - C67.8 - zmianę przekraczającą granice pęcherza moczowego,
 - C67.9 - pęcherz moczowy, nieokreślony
- C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego,
 - C68.0 - Cewkę moczową,
 - C68.1 - Gruczoły cewki moczowej,
 - C68.8 - Zmianę przekraczającą granice jednego umiejscowienia w obrębie układu moczowego,
 - C68.9 - Układ moczowy, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

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

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak pęcherza moczowego

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

Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego jest palenie tytoniu. Szacuje się, że odpowiada za około 50% przypadków. Wykazano, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego nawet czterokrotnie, przy czym śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego spowodowanego paleniem jest na drugim miejscu po śmiertelności z powodu palenia tytoniu w przypadku raka płuc. Dobrze znane karcynogeny zawarte w dymie tytoniowym to beta-naftyloamina i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Te karcynogeny promują stan zapalny i metabolizują się w pęcherzu moczowym, prowadząc do powstawania adduktów DNA oraz trwałych mutacji genetycznych, które albo hamują geny supresorowe nowotworów, albo aktywują onkogeny (Barber 2022). Wykazano również, że istnieje różnica między rodzajami palenia - ryzyko zachorowania wśród palaczy papierosów tytoniowych było większe niż wśród palaczy fajek lub cygar (Jubber 2023).

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

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

Czynnikiem, który wpływa na zachorowanie na nowotwór pęcherza moczowego, jest przewlekłe zapalenie pęcherza. Przewlekłe lub powtarzające się zakażenia lub stany zapalne dróg moczowych, które mogą wystąpić w przypadku długotrwałego stosowania cewnika moczowego, mogą zwiększać ryzyko płaskonabłonkowego raka pęcherza moczowego.

W niektórych częściach świata rak płaskonabłonkowy jest powiązany z przewlekłym zapaleniem pęcherza moczowego wywołanym infekcją pasożytniczą znaną jako schistosomatoza (Mayo Clinic 2024, Barber 2022).

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

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

Rak cewki moczowej

W przypadku pierwotnego raka cewki moczowej u mężczyzn opisano różne czynniki predysponujące, w tym zwężenie cewki moczowej, przewlekłe podrażnienie po przerywanym cewnikowaniu/plastyce cewki moczowej, radioterapia z pól zewnętrznych EBRT (ang. *external beam irradiation therapy*), implantacja radioaktywnych źródeł (ang. *radioactive seed implantation*)¹, przewlekłe zapalenie cewki moczowej/zapalenie cewki moczowej po chorobach przenoszonych drogą płciową (tj. kłykcinach związanych z wirusem brodawczaka ludzkiego i liszaj twardzinowy. W raku cewki moczowej u kobiet, uchyłki cewki moczowej i nawrotowe zakażenia dróg moczowych są powiązane z pierwotnym rakiem cewki moczowej (EAU UC 2024).

Rak górnych dróg moczowych (miedniczki nerkowej i moczowodu)

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

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

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

Kwas arystolochowy i kwas nitrofenantrenokarboksylowy, produkowane przez rośliny arystolochii, są istotnymi czynnikami ryzyka dla raka urotelialnego. Te substancje szkodzą

¹ Brachyterapia (ang. *brachytherapy*) to terapia mająca na celu napromieniowanie zmian chorobowych poprzez umieszczenie małych źródeł radioaktywnych (nasiona, kapsułki) w guzie lub w jego sąsiedztwie.

układowi moczowemu poprzez uszkodzenie kanalików proksymalnych nerek i mogą prowadzić do przewlekłej choroby kanalikowo-śródmiąższowej. Dodatkowo, ich mutagenne właściwości mogą sprzyjać rozwojowi nowotworów, w tym raka pęcherza moczowego, nerki, wątroby oraz dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Narażenie na kwas arystolochowy może następować poprzez zanieczyszczenie środowiska roślinami arystolochii lub spożywanie ziołowych preparatów zawierających te rośliny. Po kontakcie z organizmem kwas arystolochowy reaguje z DNA, tworząc trwale zmiany w materiale genetycznym, które mogą przyczynić się do rozwoju raka urotelialnego. Jednakże, mimo powszechności narażenia, rozwój raka dróg moczowych z tego powodu występuje u mniejszości osób narażonych. Proces powstawania nowotworu jest złożony i obejmuje długotrwałe zmiany genetyczne, które stwarzają ryzyko mutacji charakterystycznych dla raka urotelialnego (EAU UTUC 2024).

Wrodzone wady obejmujące moczowody mogą predysponować do wystąpienia raka moczowodów. Dochodzą do tego poznane liczne zaburzenia genetyczne wpływające na powstanie raka. Zespół Lyncha to schorzenie genetyczne charakteryzujące się predyspozycją do wczesnego rozwoju raka jelita grubego oraz innych nowotworów złośliwych wynikających z mutacji linii zarodkowej w jednym allelu genów naprawy niedopasowania. Po raku jelita grubego i raku endometrium, rak górnych dróg moczowych jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u osób z zespołem Lyncha. Wykrycie UTUC u pacjentów z zespołem Lyncha ma istotne znaczenie kliniczne dla pacjentów i ich rodzin, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia wielu różnych nowotworów złośliwych u osób dotkniętych tym schorzeniem oraz silną dziedziczną predyspozycję do tej choroby. Mutacje germinalne w genach MMR występują u 9% pacjentów z UTUC, w porównaniu do 1% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (EAU UTUC 2024).

2.1.2 Klasyfikacja

2.1.2.1 Typy morfologiczne

Rak urotelialny w 90% przypadków dotyczy raka pęcherza moczowego, do pozostałych około 8,90% lokalizacji raka urotelialnego należą górne drogi moczowe - cewka, moczowód oraz miedniczka nerkowa (EAU UTUC 2024).

Rodzaj raka pęcherza moczowego oznacza rodzaj komórki, w której rozpoczął się nowotwór. Najczęstszym typem raka pęcherza moczowego jest rak urotelialny pęcherza moczowego, nazywany również rakiem przejściowokomórkowym: stanowi on około 90% nowotworów pęcherza moczowego. Do rzadszych typów należą rak płaskonabłonkowy, gruczolowy, drobnokomórkowy oraz mięsakowaty (Tab. 2). Rak pęcherza moczowego można opisać także na podstawie tego, jak daleko rozwinął się w ścianie pęcherza. Wyróżnia się wtedy naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC) oraz nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. *non-muscle invasive bladder cancer* NMIBC) (Cancer Search UK 2022).

Tab. 2. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (NIH 2023, Cancer Search UK 2022).

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

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (ang. *Tumor, Nodes, Metastases*) jest najpowszechniej stosowaną metodą klasyfikacji stopnia rozprzestrzeniania się nowotworu. Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech najistotniejszych cech w rozwoju choroby nowotworowej (Onkonet):

- **T** - wielkości guza pierwotnego (określa stopień rozrostu guza pierwotnego i jego stosunek do otaczających tkanek);
- **N** - stanu regionalnych węzłów chłonnych (określa stopień rozprzestrzenienia nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych - dochodzi do tego, gdy komórki nowotworowe z rosnącego guza pierwotnego przedostają się do naczyń chłonnych i osiadają w najbliższych węzłach chłonnych, właściwych dla danego narządu, tzw. regionalne węzły chłonne);
- **M** - obecności (lub braku) przerzutów odległych (przerzuty odległe to guzy wtórne nowotworu złośliwego powstałe, gdy w wyniku wzrostu guza pierwotnego dochodzi do uszkodzenia ścian sąsiednich naczyń krwionośnych, a komórki nowotworu dostają się do krwi i przemieszczają się z nią do innych części ciała).

W Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5 przedstawiono klasyfikację TNM odpowiednio raka pęcherza moczowego, raka cewki moczowej oraz raka górnych dróg moczowych. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego przedstawiono w Tab. 6.

Rak pęcherza moczowego

Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2024, Przegląd Urologiczny 2009).

Kategoria	Charakterystyka
T - guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T2a	Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
T2b	Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka jeden z następujących narządów: stercz, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
T4a	Guz nacieka stercz, macicę lub pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej
N - regionalne węzły chłonne	
Nx	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w pojedynczym węźle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N2	Obecność przerzutów w więcej niż jednym węźle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N3	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych
M - przerzuty odległe	
Mx	Ocena przerzutów odległych nie jest możliwa
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

System oceny stopnia zaawansowania nowotworu wg SEER powszechnie stosowany w rejestrach nowotworów składa się z pięciu głównych kategorii w zależności od stopnia rozprzestrzeniania się (NCI 2022, NCI SEER²):

- *in situ* - obecne są nieprawidłowe komórki, ale nie rozprzestrzeniły się na pobliską tkankę; stanowi ok. 47% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- *zlokalizowany* - rak ogranicza się do miejsca, w którym się rozpoczął, bez oznak rozprzestrzenienia się; stanowi ok. 36% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;

² na podstawie danych za 2021 r.

- regionalny - rak rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne, tkanki lub narządy; stanowi ok. 7% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- odległy - rak rozprzestrzenił się na odległe części ciała; stanowi ok. 6% przypadków raka pęcherza moczowego w momencie rozpoznania,
- nieokreślony/nieznany - nie ma wystarczających informacji, aby określić stadium; stanowi ok. 4% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania.

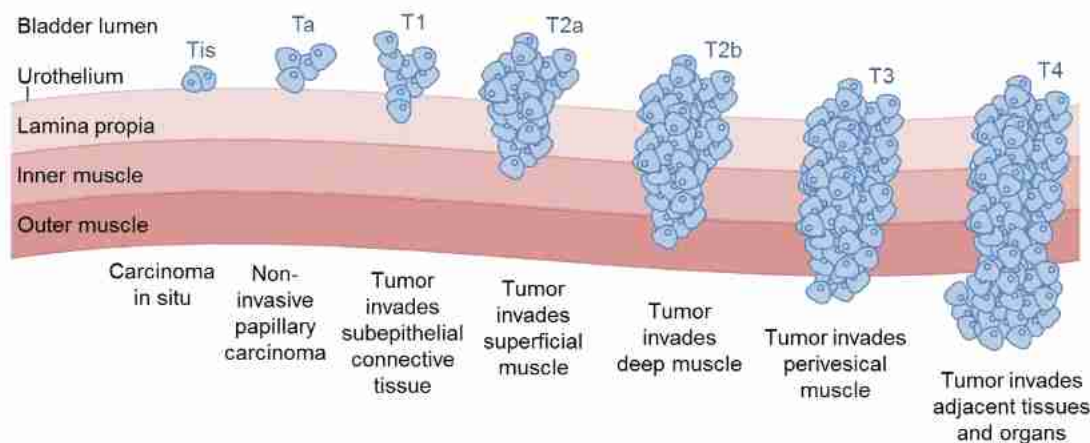
Oprócz oceny stopnia zaawansowania, ocena obejmuje histologiczną klasyfikację nowotworów, przy czym stopnie definiuje się jako:

- stopień 1: stopień niski i dobrze zróżnicowany;
- stopień 2: umiarkowanie zróżnicowany;
- stopień 3: stopień wysoki i słabo zróżnicowany (NCI BC 2024).

Raki urotelialne pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości często nawracają po leczeniu, ale rzadko rozprzestrzeniają się do warstwy mięśniowej pęcherza lub innych części ciała. Raki urotelialne pęcherza moczowego o wysokim stopniu złośliwości często nawracają po leczeniu i często rozprzestrzeniają się do warstwy mięśniowej pęcherza, innych części ciała i węzłów chłonnych. Prawie wszystkie zgony z powodu raka pęcherza moczowego wynikają z choroby wysokiego stopnia (Konowles 2015).

Na Ryc. 2 przedstawiono ilustrowany przegląd obrazu klinicznego, stadium i stopnia zaawansowania raka nabłonka pęcherza moczowego (tylko stadium T).

Ryc. 2. Obraz kliniczny raka urotelialnego pęcherza moczowego, stadium* i stopień zaawansowania (Konowles 2015).



*tylko stadium T jest przedstawione na rycinie.

Rak cewki moczowej

U kobiet i mężczyzn rak cewki moczowej klasyfikuje się według 8. edycji klasyfikacji TNM. W przypadku raka urotelialnego prostaty istnieje odrębny system klasyfikacji TNM.

Tab. 4. Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej (EAU UC 2024).

Kategoria	Charakterystyka
T - Guz pierwotny	
TX	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Cewka moczowa (męska i żeńska)	
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty
Tis	Rak <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało gąbczaste, prostatę, mięśnie okołocewkowe
T3	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało jamiste, naciek poza torebkę prostaty, przednią część pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołu krokowego)
T4	Guz nacieka inne sąsiadujące narządy (naciekanie pęcherza moczowego)
Rak urotelialny prostaty (gruczołu krokowego, stercza)	
Tis pu	Rak <i>in situ</i> , zajęcie cewki sterczowej
Tis pd	Rak <i>in situ</i> , zajęcie przewodów wyprowadzających gruczołu krokowego
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną (tylko w przypadku guzów obejmujących cewkę stercza)
T2	Guz nacieka którykolwiek z poniższych: podścielisko gruczołu krokowego, ciało gąbczaste, mięsień okołocewkowy)
T3	Guz nacieka którekolwiek z poniższych: ciało jamiste, naciek poza torebkę prostaty, szyję pęcherza moczowego (przez naciek z gruczołu krokowego)
T4	Guz nacieka inne sąsiednie narządy (naciekanie pęcherza moczowego lub odbytnicy)
N - Miejscowe węzły chłonne	
NX	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w pojedynczym węźle chłonnym
N2	Obecność przerzutów w więcej niż jednym węźle chłonnym
M - Przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzut odległy

Rak górnych dróg moczowych

Tab. 5. Klasyfikacja TNM raka górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2024).

Kategoria	Charakterystyka
T - guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)

Kategoria	Charakterystyka
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T2a	Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
T2b	Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
T3	Miedniczka nerkowa - guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej okołonerkowej lub mięszu nerkowego, Moczowód - guz nacieka poza mięśniówkę do tkanki tłuszczowej okółomoczowodowej
T4	Guz nacieka na sąsiednie narządy lub przenika przez nerkę do tkanki tłuszczowej okołonerkowej.
N - regionalne węzły chłonne	
Nx	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym 2 cm lub mniej w największym wymiarze
N2	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym powyżej 2 cm lub w wielu węzłach chłonnych
M - przerzuty odległe	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego (ACS 2024).

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

2.1.3 Rozpoznawanie

Rak pęcherza moczowego

Początkowa ocena pacjenta z podejrzeniem raka pęcherza moczowego opiera się na cystoskopii, ocenie funkcji nerek oraz obrazowaniu górnych dróg moczowych, najlepiej za pomocą tomografii komputerowej (TK) urografii. W celu oceny funkcji nerek u wszystkich pacjentów z podejrzeniem raka pęcherza moczowego należy wykonać oznaczenie poziomu azotu mocznikowego we krwi oraz kreatyniny. Jeśli istnieje podejrzenie choroby

przerzutowej, należy przeprowadzić pełną morfologię krwi oraz pełny panel metaboliczny, w tym oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej i ocenę funkcji wątroby.

Cytologia moczu nie jest zalecana jako rutynowe badanie w ocenie bezobjawowej mikrohematurii, ponieważ kamienie nerkowe i infekcje dróg moczowych mogą prowadzić do fałszywie dodatnich wyników. Ma jednak wysoką czułość (ponad 90%) w przypadku wysokiego stopnia złośliwości nowotworów urotelialnych oraz raka in situ (stadium Tis), chociaż wyniki negatywne nie wykluczają obecności nowotworu. Cytologia moczu jest ważnym dodatkiem w ocenie pacjentów z wysokim ryzykiem nowotworów urotelialnych ze względu na swoją wartość predykcyjną u tych pacjentów. Jest również przydatna w monitorowaniu pacjentów z rozpoznany rakiem urotelialnym. Rutynowe testowanie markerów nowotworowych w moczu nie jest zalecane z powodu braku wiarygodności klinicznej.

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

Rak cewki moczowej

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

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

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

Rak górnych dróg moczowych

Wykrycie raka górnych dróg moczowych może być przypadkowe lub związane z objawami klinicznymi. Ból w boku, który może być spowodowany skrzepem lub blokadą spowodowaną tkanką nowotworową, występuje w około 20-32% przypadków. Dodatkowo objawy ogólnoustrojowe, takie jak utrata apetytu, utrata masy ciała, złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka, nocne poty i kaszel, u pacjentów z UTUC, sugerują obecność przerzutów

i związane są z gorszym rokowaniem. Objawy obecne przy diagnozie zwykle sygnalizują gorsze rokowanie (EAU UTUC 2024).

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

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

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

W przypadku raka cewki moczowej najczęściej obserwuje się dyzurię (ból w trakcie oddawania moczu), zaburzenia oddawania moczu (utrudnienie, zatrzymanie moczu), krwawienie z cewki, wyczuwalny guz. Guz cewki moczowej należy rozważyć u zdrowej kobiety w średnim wieku, bez żadnej przeszłości urologicznej, u której wystąpiło zatrzymanie moczu (KRN cewka moczowa).

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

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

Tab. 7. Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NIH BC 2023, NCI 2002).

Rodzaj nowotworu	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Nowotwór pęcherza moczowego	
Rak pęcherza moczowego in situ	97,2%
Rak pęcherza moczowego zlokalizowanego	71,7%
Rak pęcherza moczowego regionalny	39,5%
Rak pęcherza moczowego z przerzutami	8,8%

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

2.1.5 Epidemiologia

Rak urotelialny jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem urologicznym w krajach rozwiniętych. Może być zlokalizowany w dolnych drogach moczowych (pęcherz moczowy i cewka moczowa) lub górnych drogach moczowych (miedniczka i moczowód). Rak pęcherza moczowego stanowi 90-95% wszystkich nowotworów urotelialnych, podczas gdy rak nabłonka górnych dróg moczowych stanowi 5-10% (EAU UTUC 2024). Rak pęcherza moczowego stanowi istotną przyczynę zachorowalności i umieralności z powodu chorób nowotworowych na świecie. Zachorowalność na raka pęcherza moczowego rośnie wraz z wiekiem - najczęściej chorują mężczyźni w starszym wieku (56-74 lat), stanowiąc ponad 30% osób chorujących na ten nowotwór. Odsetek zgonów z powodu raka pęcherza moczowego jest najwyższy wśród osób w wieku 85+ lat i wynosi 32% (NCI Facts). W 2022 roku na świecie odnotowano ponad 614 tysięcy nowych przypadków raka pęcherza moczowego i ponad 220 tysięcy zgonów (GLOBOCAN 2022).

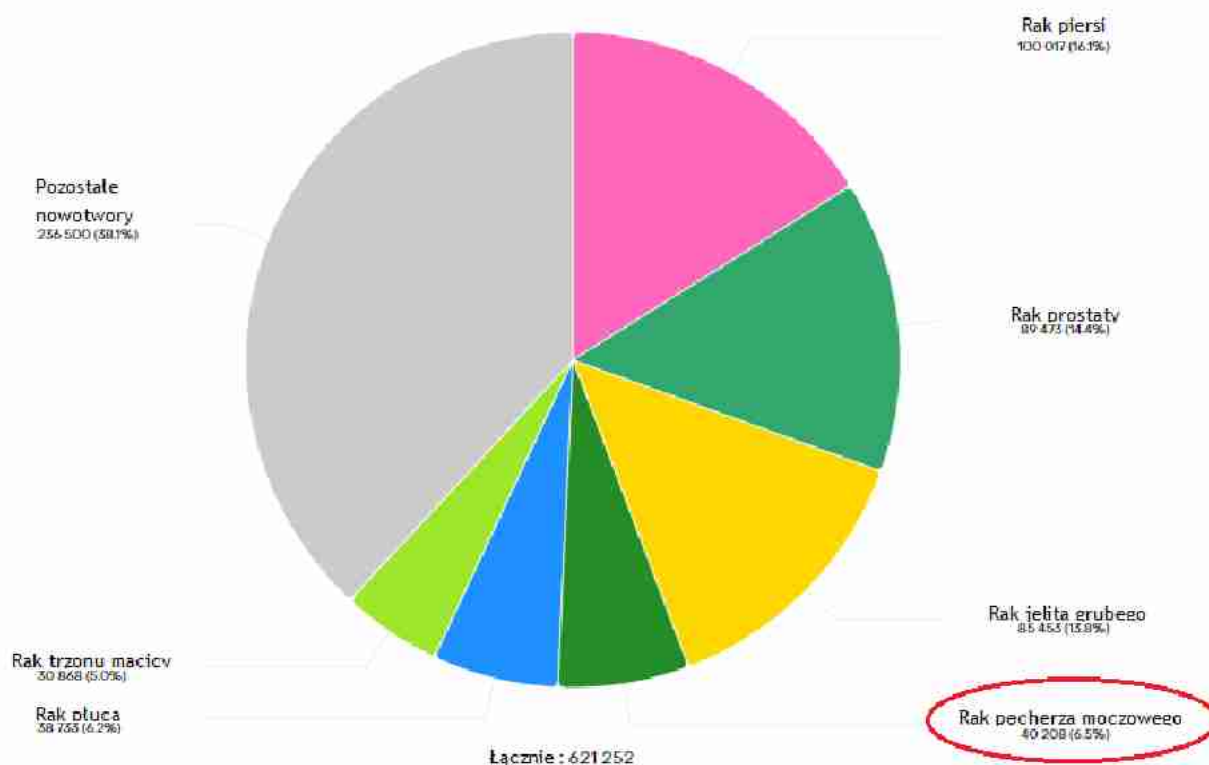
2.1.5.1 Chorobowość

Rak pęcherza moczowego jest 4. co do częstości występowania nowotworem wśród kobiet i mężczyzn z Polsce (po raku piersi, prostaty i jelita grubego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Observatory*) (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC (ang. *International Agency for Research on Cancer*) w 2022 roku w Polsce, 5-letnia chorobowość na raka pęcherza moczowego wyniosła 40 208 przypadków, co stanowi 6,5% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory (Ryc. 3, GLOBOCAN 2022).

W 2022 roku na świecie, według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN, współczynnik 5-letniej chorobowości na raka pęcherza moczowego został oszacowany na 18,3/100 000 osób, w tym 30,6/100 000 mężczyzn. Najwyższy współczynnik odnotowano w Europie (43,7/100 000 osób), następnie w Ameryce Północnej (40,7/100 000 osób) oraz w Oceanii (23,3/100 000 osób) (Tab. 8, GLOBOCAN 2022).

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

Ryc. 3. Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Tab. 8. Chorobowość 5-letnia na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

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

*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości i rozpowszechnienia choroby dla populacji określonej kryteriami włączenia do programu lekowego, z związku z tym przedstawiono odnalezione wartości dla ogólnej populacji chorych z rakiem pęcherza moczowa, moczowodu, miedniczki nerkowej i cewki moczowej.

2.1.5.2 Zapadalność

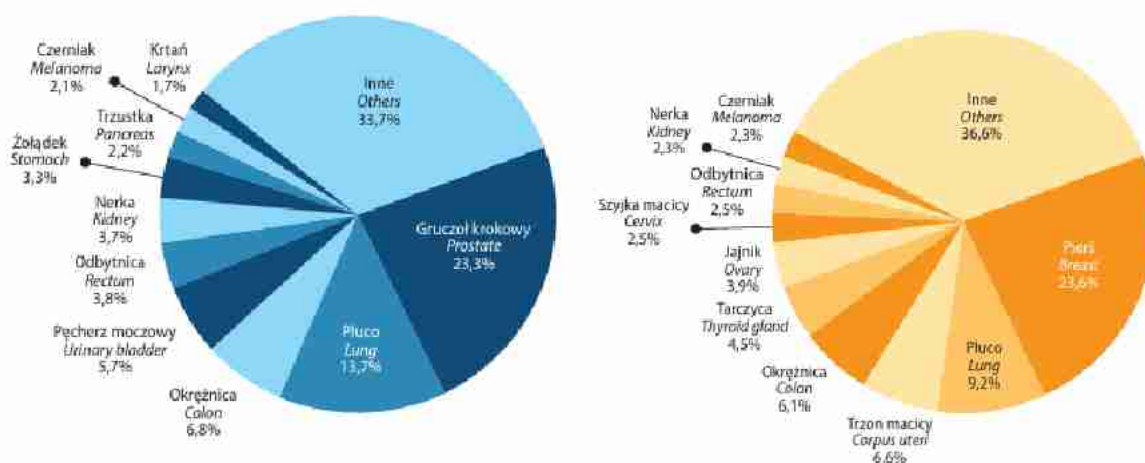
W Polsce w 2021 roku, rak pęcherza moczowego znalazł się na 4. miejscu (za rakiem gruczołu krokowego, płuca i jelita grubego) wśród najczęściej rejestrowanych nowotworów u mężczyzn - 5,7% nowotworów (Ryc. 4). W przypadku kobiet rak pęcherza moczowego stanowił 1,9% wszystkich nowotworów. Współczynnik zachorowalności (ESP 2013) to wskaźnik epidemiologiczny, który opisuje liczbę nowych przypadków choroby w określonym czasie na

określoną liczbę osób w populacji. W Polsce w 2021 roku wynosił dla nowotworu pęcherza moczowego 34,9/100 000 mężczyzn i 8,0/100 000 kobiet (Wojciechowska 2024).

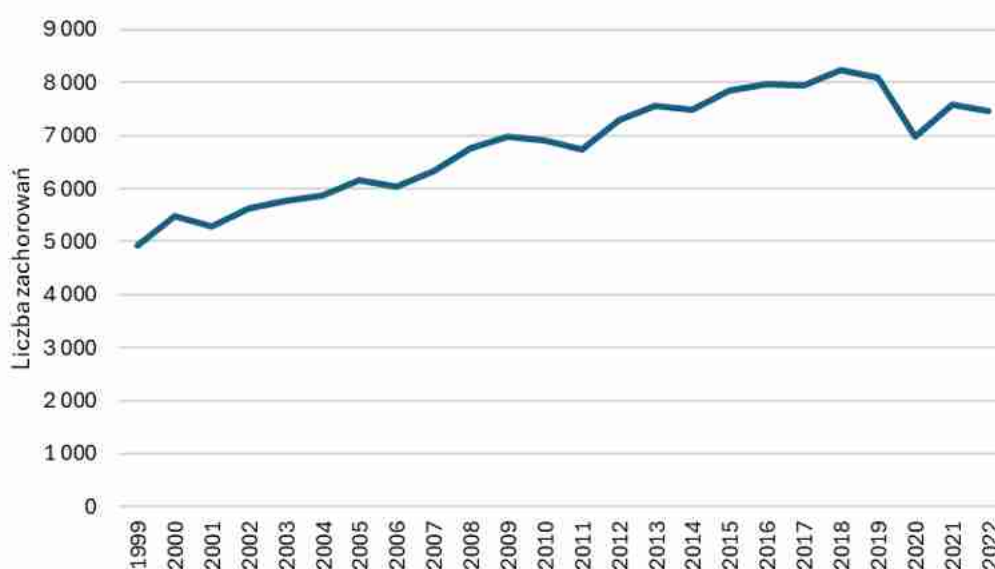
W Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 zaobserwowano wzrost liczby zachorowań z powodu raka dróg moczowych (C65 - nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej, C66 - nowotwór złośliwy moczowodu, C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego, C68 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego) (Ryc. 5, Tab. 7). Największą liczbę zachorowań odnotowano w 2018 roku - 8 224 nowych przypadków (kobiet i mężczyzn), przy czym mężczyźni stanowili 73,7% nowych zachorowań (Tab. 10) (KRN Raporty).

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn oraz kobiet (Tab. 10) (KRN Raporty).

Ryc. 4. Struktura zachorowań na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiet (po prawej) w Polsce w 2022 roku (Wojciechowska 2024).



Ryc. 5. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).



Tab. 9. Zachorowania na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Rok	Zachorowania
1999	4 919	2011	6 748
2000	5 469	2012	7 282
2001	5 286	2013	7 566
2002	5 624	2014	7 490
2003	5 763	2015	7 857
2004	5 871	2016	7 972
2005	6 157	2017	7 948
2006	6 040	2018	8 224
2007	6 338	2019	8 082
2008	6 768	2020	6 978
2009	6 977	2021	7 575
2010	6 916	2022	7 458

Tab. 10. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Miedniczki nerkowej	C65	M	192	0,55	1,23	1,05	0,14
		K	152	0,30	0,70	0,78	0,08
Moczowodu	C66	M	109	0,28	0,74	0,60	0,09
		K	72	0,15	0,34	0,37	0,04
Pęcherza moczowego	C67	M	5 145	13,70	34,89	28,19	4,37
		K	1 723	3,46	8,04	8,81	0,93
Innych nieokreślonych narządów moczowych	C68	M	33	0,09	0,21	0,18	0,02
		K	23	0,04	0,11	0,12	0,01
Łącznie	C65-C68	M+K	7 458	8,49	20,29	19,72	2,41

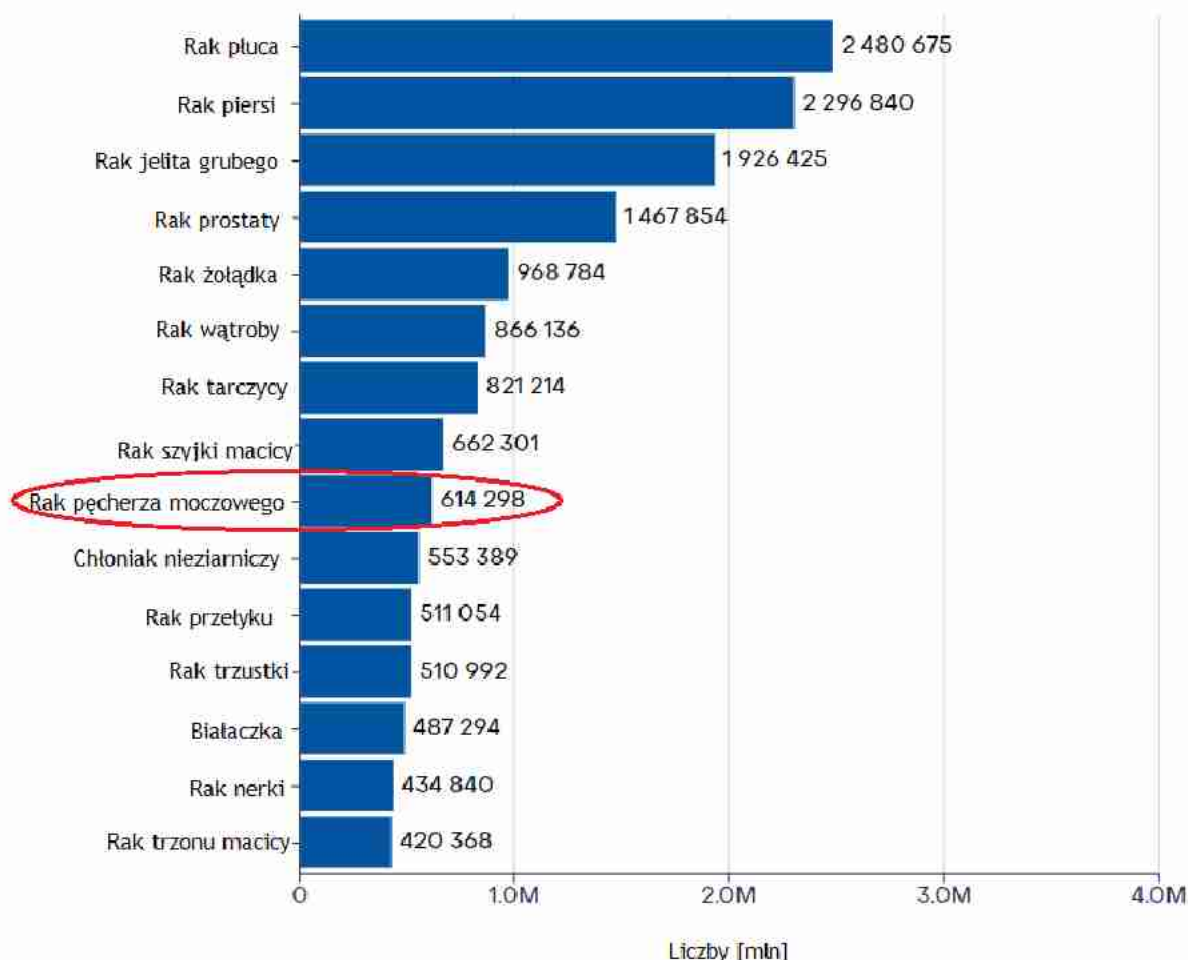
Współczynnik surowy - liczba zdarzeń (zachorowań) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

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

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

Na świecie rak pęcherza moczowego jest 9. najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 roku wśród kobiet i mężczyzn (Ryc. 6). W 2022 r. odnotowano 614 298 nowych przypadków zachorowań na światie na nowotwór pęcherza moczowego wśród kobiet i mężczyzn, a współczynnik zapadalności na raka pęcherza moczowego został oszacowany na 5,6/100 000 osób (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 6. Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów wśród kobiet i mężczyzn (GLOBOCAN 2022).



Na podstawie danych epidemiologicznych obserwuje się, że mężczyźni zapadają na raka pęcherza moczowego częściej niż kobiety (Tab. 11). Najwyższy współczynnik zapadalności odnotowano w Europie (12,0/100 000 osób), następnie w Ameryce Północnej (11,0/100 000 osób), Oceanii (6,6/100 000 osób), Afryce (4,7/100 000 osób), oraz Ameryce Łacińskiej i na Karaibach (4,0/100 000 osób) (Tab. 12). Na Ryc. 7 przedstawiono standaryzowaną względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (kobiety i mężczyźni). (GLOBOCAN 2022).

Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022)

Populacja	Świat	Europa
Ogółem	614 298	224 777

Populacja	Świat	Europa
Mężczyźni	471 293	172 588
Kobiety	143 005	52 189

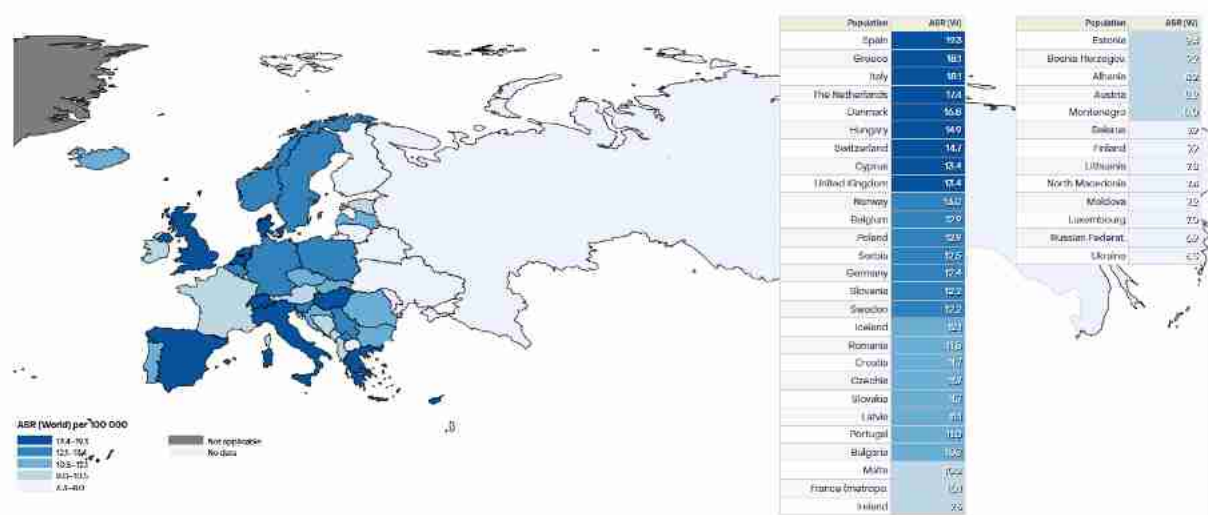
Tab. 12. Zapadalność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022).

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

*współczynnik standaryzowany względem populacji świata.

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

Ryc. 7. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).

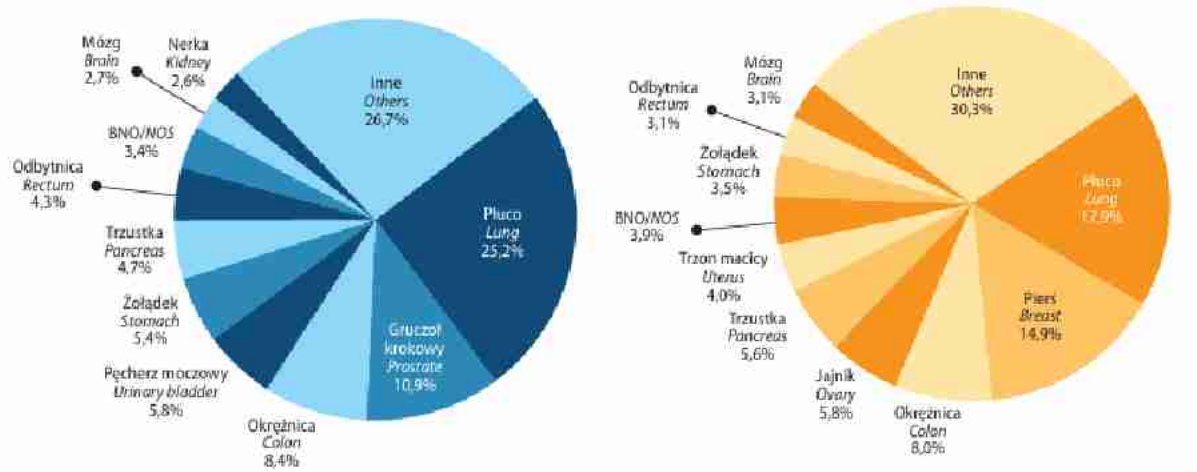


Nie odnaleziono współczynników zachorowalności dla populacji określonej kryteriami włączenia do programu lekowego, w związku w tym przedstawiono odnalezione wartości dla ogólnej populacji chorych z rakiem pęcherza moczowa, moczowodu, miedniczki nerkowej i cewki moczowej.

2.1.5.3 Śmiertelność

W 2022 roku, wśród mężczyzn rak pęcherza moczowego znajdował się na 4. miejscu (za rakiem płuca, gruczołu krokowego oraz jelita grubego) pod względem przyczyn zgonów nowotworowych - 5,8% zgonów (Ryc. 8). W przypadku kobiet rak pęcherza moczowego stanowił 2,1% wszystkich zgonów spowodowanych chorobą nowotworową. Współczynnik standaryzowany ESP 2013 śmiertelności dla raka pęcherza moczowego w Polsce w 2022 roku wynosił 22,6/100 000 dla mężczyzn oraz 4,4 dla kobiet (Wojciechowska 2024).

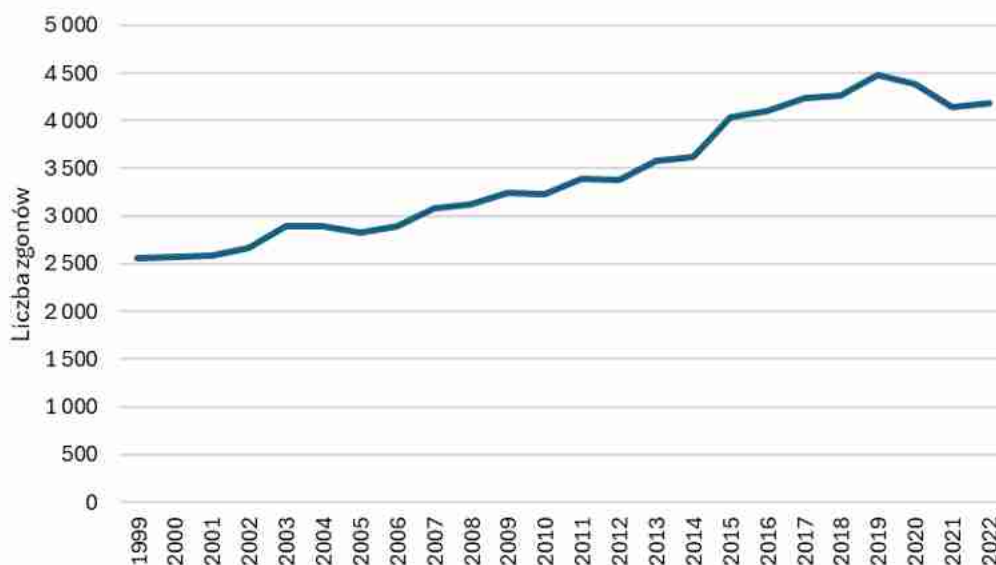
Ryc. 8. Struktura zgonów na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiety (po prawej) w 2022 roku w Polsce (Wojciechowska 2024).



W Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 obserwowano wzrost liczby zgonów z powodu raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68). Największą liczbę zgonów odnotowano w 2019 roku - 4 473, z czego 74,5% stanowili mężczyźni (Tab. 13).

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne w odniesieniu do zgonów na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w populacji mężczyzn oraz kobiet (Tab. 14) (KRN Raporty).

Ryc. 9. Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty).



Tab. 13. Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty).

Rok	Zgony	Rok	Zgony
1999	2 558	2011	3 395
2000	2 573	2012	3 377
2001	2 593	2013	3 585
2002	2 667	2014	3 619
2003	2 890	2015	4 041
2004	2 889	2016	4 100
2005	2 827	2017	4 244
2006	2 893	2018	4 258
2007	3 087	2019	4 473
2008	3 117	2020	4 389
2009	3 244	2021	4 141
2010	3 226	2022	4 180

Tab. 14. Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zgonów	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Miedniczki nerkowej	C65	M	68	0,18	0,45	0,37	0,06
		K	42	0,07	0,20	0,21	0,03
Moczowodu	C66	M	41	0,10	0,31	0,22	0,04
		K	28	0,04	0,13	0,14	0,02
Pęcherza moczowego	C67	M	2 985	7,39	22,62	16,33	3,26
		K	942	1,53	4,41	4,82	0,61
Innych nieokreślonych narządów moczowych	C68	M	47	0,12	0,37	0,26	0,05
		K	27	0,05	0,13	0,14	0,02
Łącznie	C65-C68	M+K	4 180	4,13	11,89	11,05	1,63

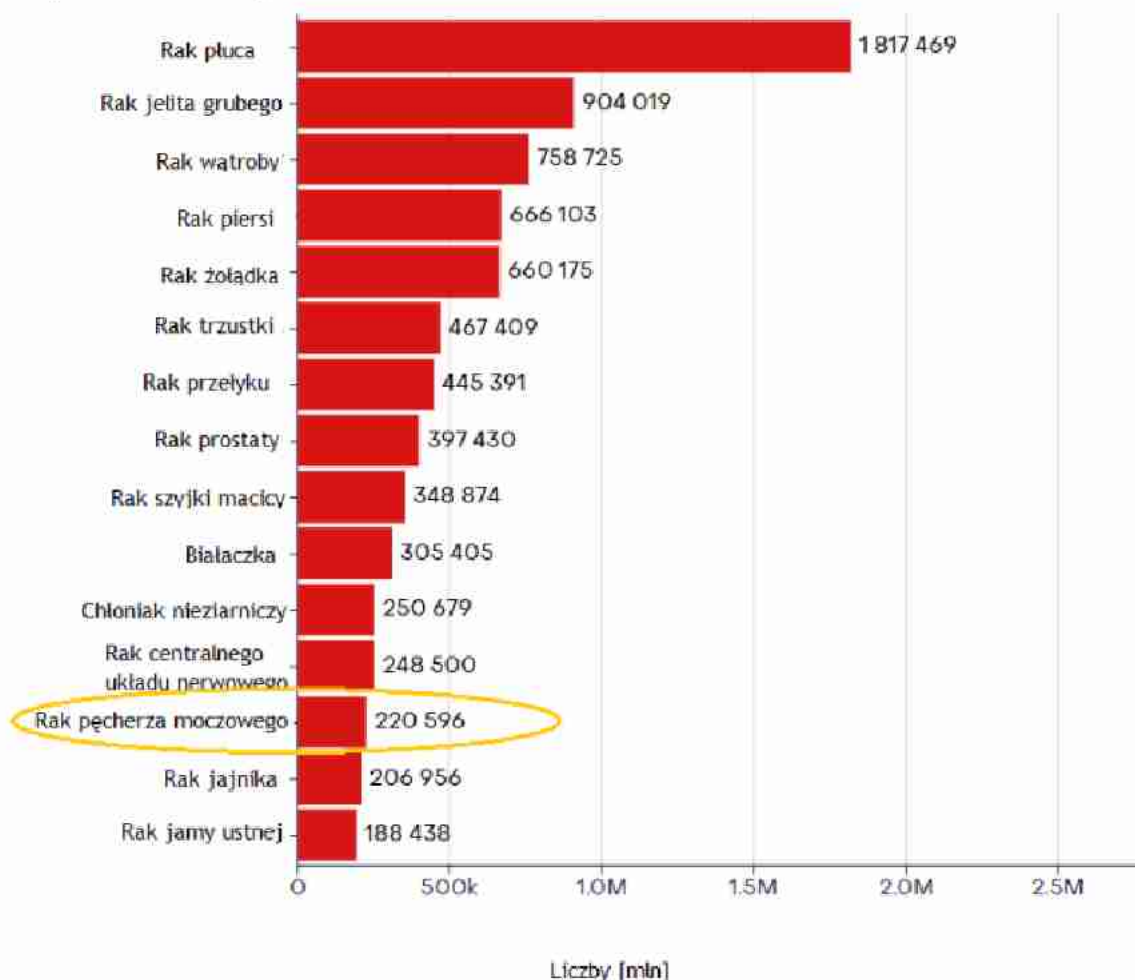
Współczynnik surowy - liczba zdarzeń (zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

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

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

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

Ryc. 10. Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



W 2022 roku na świecie odnotowano około 220,5 tysięcy zgonów z powodu raka urotelialnego, z czego mężczyźni stanowili 75% (165,6 tysięcy) (GLOBOCAN 2022). **Najwyższy współczynnik śmiertelności odnotowano w Europie (3,0/100 000 osób), następnie w Afryce (2,7/100 000 osób) oraz w Ameryce Północnej (2,0/100 000 osób)** (Tab. 15, Tab. 16) (GLOBOCAN 2022, GLOBOCAN fact sheet 2022).

Tab. 15. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące śmiertelności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).

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

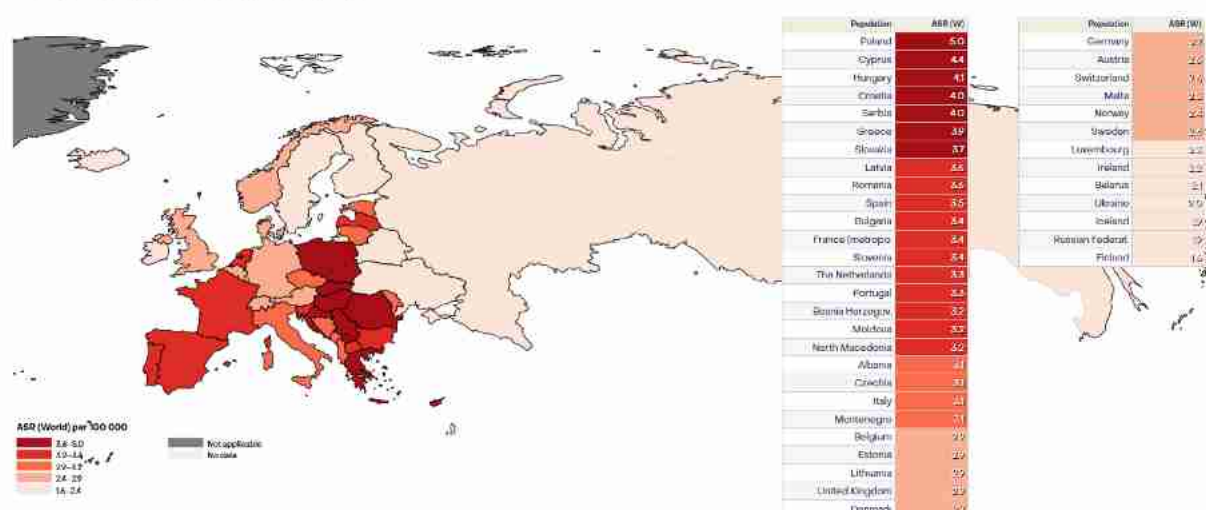
Tab. 16. Śmiertelność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022)

Region	Liczba przypadków	Śmiertelność (ASR/100 000 osób)*
Afryka	20 736 (9,4%)	2,7
Ameryka Łacińska i Karaiby	13 940 (6,3%)	1,4
Ameryka Północna	21 214 (9,6%)	2,0
Azja	92 510 (41,9%)	1,4
Europa	70 383 (31,9%)	3,0
Polska	5 346	5,0
Oceania	1 813 (0,82%)	1,8

*współczynnik standaryzowany względem wieku.

W 2022 roku w Europie śmiertelność na raka pęcherza moczowego została oszacowana na 70 383 przypadków. Najwyższy współczynnik śmiertelności standaryzowany do wieku (ASR World) jaki odnotowano w Europie wyniósł 5,0/100 000 osób dla Polski (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 11. Standaryzowana względem wieku śmiertelność raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).



Nie odnaleziono współczynników śmiertelności dla populacji określonej kryteriami włączenia do programu lekowego, w związku z tym przedstawiono odnalezione wartości dla ogólnej populacji chorych z rakiem pęcherza moczowa, moczowodu, miedniczki nerkowej i cewki moczowej.

2.1.6 Obciążenie chorobą

2.1.6.10 Obciążenie kliniczne

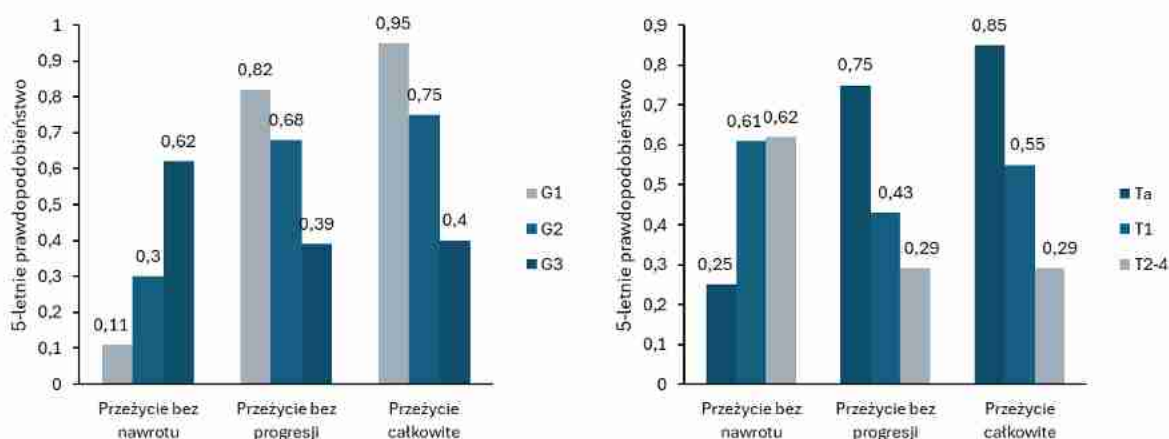
U większość (około 70%) pacjentów z rakiem pęcherza moczowego występuje choroba nienaciekająca mięśniówki (Catto 2007). Niemniej, rak pęcherza moczowego ma wysoki wskaźnik nawrotów i można oczekiwać, że w przypadku od 40% do 70% guzów wystąpi nawrót po leczeniu (Frantzi 2015, Sylvester 2006, Mak 2014). Szacuje się, że od 10% do 35% przypadków raka pęcherza moczowego ostatecznie ulega progresji w chorobę naciekającą

mięśniówkę (T2-T4) (Kaufman 2009, Mak 2014), przy czym naciekanie występuje średnio po około 2 latach od diagnozy (Hidas 2013).

Rokowanie ulega pogorszeniu, gdy u pacjentów dochodzi do progresji do MIBC. W retrospektywnej zbiorczej analizie oceniano pacjentów z MIBC włączonych do badań klinicznych w celu stosowania MCV (metotreksat, cisplatyna i winblastyna), MCV w połączeniu z radioterapią lub TURBT, a następnie samej radioterapii, w latach 1988-2007. Ogólny szacowany wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 57% i spadł do 36% po 10 latach (Mak 2014, Hidas 2013).

Czynniki prognostyczne, takie jak stopień histologiczny, stadium, obecność przerzutów i obecność raka *in situ* mogą wspierać przewidywanie przebiegu choroby (Lee 2000). Na przykład, w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i Francji około 2 razy więcej pacjentów z guzami drugiego stopnia doświadczyło progresji po 5 latach w porównaniu z pacjentami z guzami pierwszego stopnia (Ryc. 12, Catto 2007).

Ryc. 12. 5-letnie wyniki przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania (po lewej) i stadium T (po prawej) u brytyjskich i francuskich pacjentów z rakiem urotelialnym w latach 1993-2002.



Opracowanie własne na podstawie danych z publikacji Cotta 2007.

Oprócz czynników prognostycznych, takich jak stadium i stopień histologiczny, badanie przeprowadzone w Grecji wykazało, że wskaźniki progresji były wyższe u pacjentów z historią choroby w wywiadzie (OR=3,36 [95% CI: 1,61; 8,81]). Czynniki demograficzne, takie jak wiek i płeć, nie były istotnie związane z progresją (Mitrakas 2015). Chociaż palenie tytoniu jest głównym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego, badanie przeprowadzone w Holandii nie wykazało korelacji między statusem palenia, a wskaźnikiem progresji. W badaniu tym odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia progresji w ciągu 5 lat od pierwszej diagnozy NMIBC wynosił 11,6% wśród nigdy niepalących, 16,1% wśród byłych palaczy i 9,9% wśród obecnych palaczy (Grotenhuis 2015).

2.1.6.2 Jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym

2.1.6.2.1 Ogólne obniżenie jakości życia spowodowane zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

Zidentyfikowano 14 badań, w których przedstawiono dowody dotyczące obciążenia chorobą u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszej linii z powodu zaawansowanego raka urotelialnego. Badania pochodziły głównie z Europy i Stanów Zjednoczonych.

W 5 badaniach oceniano wpływ choroby na jakość życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W 3 badaniach pacjenci z zaawansowanym UC mieli obniżoną HRQoL w zakresie ogólnego stanu zdrowia (ang. *global health state*, GHS), która była związana z gorszym OS (Roychowdhury 2003, Suppanuntaroek 2020, Tan 2022). W międzynarodowym badaniu przeprowadzonym z udziałem 364 pacjentów (mediana wieku 63,5 roku, 79,1% mężczyzn) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego w wielu krajach europejskich, Kanadzie, USA, RPA i Tajwanie określono znaczenie prognostyczne parametrów HRQoL dla punktów końcowych czasu do zdarzenia (Roychowdhury 2003). Wynik GHS okazał się istotnym czynnikiem prognostycznym wyników, takich jak przeżycie, progresja i niepowodzenie leczenia.

Związek między HRQoL przed leczeniem, a OS zbadano również u 205 pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym UC w Japonii (Suppanuntaroek 2020). Stwierdzono istotny związek między HRQoL a OS dla czynników takich jak wynik GHS, utrata apetytu, funkcjonowanie fizyczne i funkcjonowanie w rolach. W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 459 pacjentów (mediana wieku 67 lat; 76% mężczyzn) z zaawansowanym rakiem urotelialnym w Australii zbadano prognostyczny związek wyników raportowanych przez pacjenta z przeżyciem przed rozpoczęciem leczenia atezolizumabem (Tan 2022). GHS, sprawność fizyczna, pełnienie ról, ból, utrata apetytu, zmęczenie, zaparcia, nudności i wymioty, duszność i bezsenność były istotnie związane z OS nawet po dostosowaniu parametrów takich jak np. płeć, wiek, palenie tytoniu, stanu sprawności wg ECOG czy statusu choroby.

Gorsze wyniki w zakresie funkcjonowania, bólu i zmęczenia zaobserwowano również w chorobie w stanie zaawansowanym lub progresji (Roychowdhury 2003, Sengelov 2000, Smith 2022, Suppanuntaroek 2020). W prospektywnym badaniu z udziałem 19 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego w Danii (mediana wieku 66 lat; 73,7% mężczyzn) powiązano zgłaszany przez pacjentów stan funkcjonalny i psychiczny z rokowaniem (Sengelov 2000). Badanie wykazało, że zaawansowany rak pęcherza moczowego miał wpływ zarówno na zdrowie fizyczne, jak i psychiczne, a także na codzienną aktywność pacjentów, ponieważ prawie dwie trzecie (63%) pacjentów nie było w stanie wykonywać ciężkiej pracy, a trzy czwarte (74%) nie było w stanie iść na długi spacer. Inne badanie z udziałem 911 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w USA wykazało, że osoby z chorobą przerzutową (n=63; mediana wieku 68,5 roku; 46% mężczyzn) miały gorsze wyniki w zakresie GHS, funkcjonowania fizycznego, w roli i społecznego, a także wszystkich ocenianych objawów, w porównaniu z pacjentami z jakimkolwiek rakiem pęcherza moczowego (Tab. 17, Smith 2022).

Oprócz narzędzi ogólnych, w jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykorzystano również narzędzie NFBISI-18, zaprojektowane do oceny objawów postrzeganych przez pacjentów i ekspertów onkologicznych jako najważniejsze (Jensen 2013). Pacjenci uważali, że najważniejszym objawem było zmęczenie (48,4%), a następnie obawy o progresję choroby (45,2%) i trudności w zaspokajaniu potrzeb rodziny (32,3%). Onkolodzy uważali, że najważniejszy był ból, a następnie zmęczenie i utrata masy ciała.

Tab. 17. Wyniki EORTC QLQC30 u amerykańskich pacjentów z chorobą przerzutową w porównaniu do wszystkich pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (Smith 2022).

Kwestionariusz EORTC QLQC30	Ogółem (n=911)	Przerzutowy pęcherza (n=63)	p
EORTC QLQC30 (n=871) średnia (SD) [mediana]	85,0 (12,1) [87,8]	78,4 (13,4) [79,3]	<0,0001
Ogólny stan zdrowia/QOL	73,0 (19,7) [75]	64,3 (23,7) [66,7]	0,01
Funkcjonowanie fizyczne	82,2 (21,8) [100]	72,8 (65,6) [80,0]	0,003
Funkcjonowanie w rolach	85,6 (22,6) [100]	74,4 (67,4) [83,3]	<0,0001
Funkcjonowanie emocjonalne	78,5 (21,1) [83,3]	81,7 (19,3) [83,3]	0,12
Funkcjonowanie poznawcze	83,6 (17,8) [83,3]	81,7 (76,7) [83,3]	0,26
Funkcjonowanie społeczne	78,5 (24,1) [83,3]	60,6 (32,0) [66,7]	<0,0001
Zmęczenie	24,3 (21,6) [22,2]	34,8 (27,2) [33,3]	<0,0001
Nudności i wymioty	4,5 (11,8) [0]	10,3 (19,2) [0,0]	<0,0001
Ból	17,0 (23,2) [0]	28,3 (28,2) [16,7]	0,0003
Duszność	12,5 (22,4) [0]	17,2 (25,2) [0]	0,02
Bezsenna	28,3 (28,9) [33,3]	31,7 (29,1) [33,3]	0,07
Utrata apetytu	8,4 (18,9) [0]	14,4 (26,3) [0]	0,0002
Zaparcia	15,0 (24,0) [0]	20,6 (26,8) [0]	0,02
Biegunka	9,4 (19,6) [0]	10,7 (20,0) [0]	0,06
Trudności finansowe	15,4 (25,8) [0]	21,2 (29,3) [0]	0,001

2.1.6.2.2 Pogorszenie jakości życia w porównaniu z innymi nowotworami

W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych stwierdzono porównywalne obciążenie HRQoL między zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, a innymi zaawansowanymi nowotworami, na podstawie instrumentów FACT-G i EQ-5D (Pickard 2016). W badaniu oceniono wyniki HRQoL około 50 pacjentów z każdym typem nowotworu (łącznie N = 534), zidentyfikowanych na podstawie danych z badań klinicznych w wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych. W przypadku raka pęcherza moczowego w badaniu odnotowano wyniki EQ-5D i VAS wynoszące odpowiednio 0,81 (SD: 0,13) i 70,3 (SD: 13,6), które były porównywalne z ogólnymi wynikami dla wszystkich nowotworów uwzględnionych w badaniu (odpowiednio 0,78 i 68,1). Ponadto wykazano, że wyniki FACT-G dla wszystkich domen były podobne w przypadku raka pęcherza moczowego i nowotworów ogółem (19,9 w porównaniu z 20,2 dla dobrostanu fizycznego, 22,1 w porównaniu z 22,7 dla dobrostanu społecznego/rodzinnego, 17,2 w porównaniu z 17,0 dla dobrostanu emocjonalnego i 15,1 w porównaniu z 16,0 dla dobrostanu funkcjonalnego). Iloraz szans raportowania dowolnego problemu w każdym wymiarze EQ-5D przedstawiono w Tab. 18 w zależności od rodzaju nowotworu. Podczas gdy przedziały ufności były

szerokie/nieprecyzyjne dla różnych typów nowotworów i poszczególnych wymiarów EQ-5D, pacjenci z rakiem pęcherza moczowego najczęściej zgłaszali problemy ze zwykłą aktywnością, z 2,6-krotnie wyższymi szansami w porównaniu do pacjentów z chłoniakiem (95% CI: 0,96, 7,07). Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego wykazywali również najwyższy iloraz szans dla wymiaru zwykłej aktywności kwestionariusza EQ-5D w porównaniu różnych typów nowotworów.

Tab. 18. Szanse na zgłoszenie jakichkolwiek problemów w każdym wymiarze EQ-5D według typu nowotworu w wieloośrodkowym badaniu klinicznym w USA (N=534) (Pickard 2016).

	OR (95% CI)				
	Mobilność	Samoopieka	Zwykła aktywność	Ból/ dyskomfort	Niepokój/ depresja
Pęcherz moczowy	1,65 [0,65; 4,20]	0,74 [0,19; 2,84]	2,61 [0,96; 7,07]	1,21 [0,48; 3,05]	0,40 [0,15; 1,05]
Mózg	0,96 [0,42; 2,24]	0,76 [0,23; 2,49]	0,77 [0,35; 1,71]	0,51 [0,22; 1,18]	0,52 [0,23; 1,18]
Piersi	1,54 [0,67; 3,55]	1,22 [0,38; 3,88]	1,30 [0,57; 2,98]	2,68 [1,16; 6,19]	0,90 [0,39; 2,10]
Jelito grube	0,83 [0,36; 1,94]	0,78 [0,24; 2,54]	2,02 [0,88; 4,63]	1,15 [0,52; 2,57]	0,58 [0,26; 1,31]
Głowa/szyja	1,17 [0,50; 2,72]	0,31 [0,07; 1,32]	2,46 [1,04; 5,84]	3,40 [1,43; 8,10]	0,97 [0,42; 2,23]
Wątroba i drogi żółciowe	1,19 [0,52; 2,72]	0,90 [0,29; 2,81]	1,41 [0,63; 3,14]	1,94 [0,86; 4,36]	0,71 [0,31; 1,59]
Nerki	1,83 [0,81; 4,15]	1,32 [0,45; 3,85]	1,05 [0,47; 2,34]	3,12 [1,34; 7,24]	0,47 [0,21; 1,08]
Płuca	1,35 [0,59; 3,07]	0,78 [0,24; 2,55]	2,59 [1,10; 6,10]	3,22 [1,39; 7,44]	1,04 [0,46; 2,39]
Jajniki	1,20 [0,51; 2,82]	1,17 [0,36; 3,78]	1,01 [0,44; 2,32]	2,31 [0,99; 5,37]	0,99 [0,42; 2,33]
Prostata	2,76 [1,17; 6,51]	1,33 [0,43; 4,09]	1,73 [0,74; 4,02]	1,57 [0,68; 3,66]	0,61 [0,26; 1,46]

CI - przedział ufności; EQ-5D: Kwestionariusz EuroQoL-5; OR - współczynnik szans/iloraz szans (ang. odds ratio).

Pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego zgłaszali większe pogorszenie w skali funkcjonowania emocjonalnego (-12 punktów; $p < 0,01$) i większy ból (+13 punktów; $p < 0,001$) niż pacjenci z innymi przerzutowymi/nawrotowymi nowotworami w pomiarach kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (Niegisch 2014). Co więcej, w pomiarach instrumentem FACT-G (-2,2; 95% CI: -4,2, -0,2) (Pickard 2016), stwierdzono również, że samopoczucie funkcjonalne jest gorsze u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego niż u pacjentów z innymi nowotworami.

2.1.6.3 Obciążenie ekonomiczne

Zaawansowany rak nabłonka pęcherza moczowego wiąże się ze znacznym obciążeniem kosztowym. Wysoki wskaźnik nawrotów choroby oznacza, że pacjenci często wymagają wielu rund leczenia w ciągu swojego życia, co prowadzi do wysokich kosztów w przeliczeniu na pacjenta. Koszty choroby rosną wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby oraz

obecnością przerzutów i są napędzane głównie przez usługi medyczne, takie jak hospitalizacja (Koye 2018).

Koszty całkowite

W Stanach Zjednoczonych krajowe wydatki na opiekę zdrowotną w związku z rakiem pęcherza moczowego w 2015 r. oszacowano na 4,4 mld USD (1,2 mld USD w pierwszym roku po diagnozie, 2,1 mld USD na kontynuację opieki i 1,1 mld USD w ostatnim roku życia) (NICE 2015). W jednym z badań koszty leczenia raka pęcherza moczowego w ciągu całego życia oszacowano na 77 720 USD (wartości z 2013 r.), co czyni ten nowotwór najdroższym w leczeniu w przeliczeniu na jednego pacjenta (Yeung 2014). Niemniej jednak, całkowity miesięczny koszt opieki **nieleczonego pacjenta z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego okazał się wyższy niż pacjenta leczonego** (18 934,68 USD w porównaniu do 10 707,0 USD), chociaż mediana czasu przeżycia była znacznie niższa dla pacjentów nieleczonych w porównaniu do leczonych (3,2 miesiąca w porównaniu do 13,2 miesiąca) (Flannery 2018).

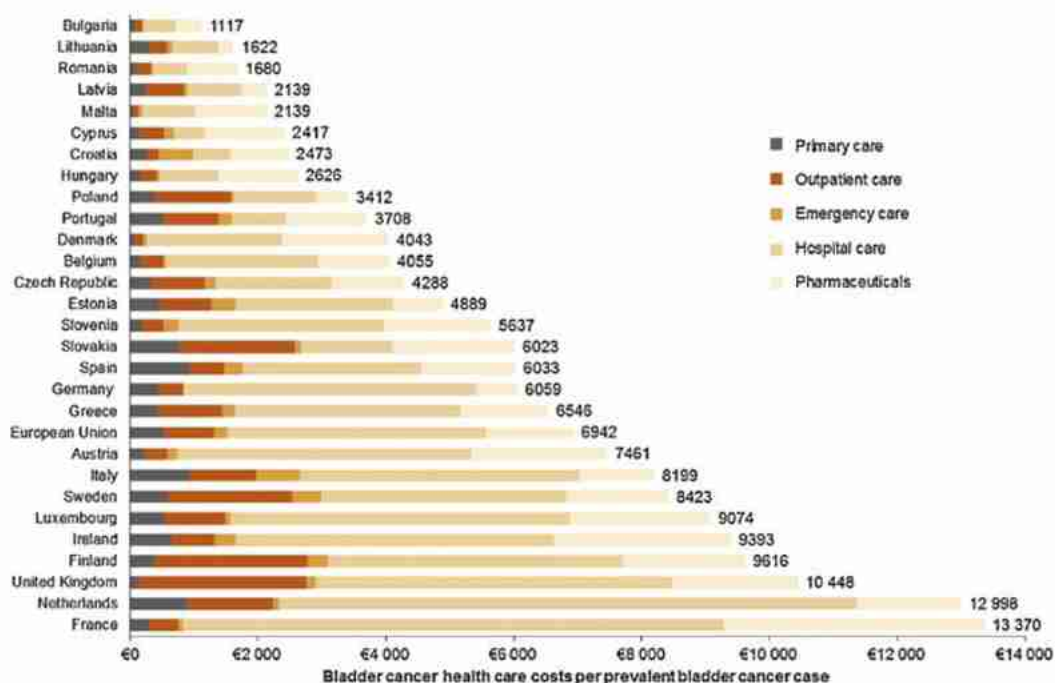
Obciążenie ekonomiczne systemu opieki zdrowotnej w związku z rakiem pęcherza moczowego zostało podkreślone w czterech retrospektywnych badaniach obserwacyjnych (Kamat 2017, Malangone-Monaco 2016, Shenolikar 2017, Sloan 2020), w których oceniano wzorce leczenia, zużycie zasobów opieki zdrowotnej i koszty wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, którzy otrzymali chemioterapię 1L w USA. Zasadniczo, badania wskazywały, że **około połowa całkowitych kosztów opieki jest związana z kosztami opieki zdrowotnej**, wynikającymi z kosztów leczenia chemioterapią i hospitalizacji. Pozostałe koszty, niezwiązane z opieką zdrowotną, zostały wygenerowane przez działania niepożądane i inne choroby.

Zaobserwowano różnice w wydatkach związanych z rakiem pęcherza moczowego w zależności od charakterystyki pacjenta. Na podstawie danych SEER-Medicare dotyczących około 38 000 pacjentów, u których zdiagnozowano raka pęcherza moczowego w latach 2006-2011, mężczyźni z rakiem pęcherza moczowego generowali wyższe wydatki niż kobiety. Całkowity koszt leczenia mężczyzn z rakiem pęcherza moczowego był średnio o 677 USD ($p<0,001$) wyższy niż w przypadku kobiet. Oceniając koszty według fazy nowotworu, mężczyźni z rakiem pęcherza moczowego generowali istotnie statystycznie ($p<0,001$) wyższe koszty opieki w końcowej fazie życia niż kobiety. Niewielką różnicę w kosztach zaobserwowano wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w różnych grupach wiekowych; różnica w kosztach między najmłodszymi (65-70 lat), a najstarszymi (ponad 75 lat) wyniosła 421 USD (Kaye 2018).

W Europie szacowany koszt związany z rakiem pęcherza moczowego wyniósł € 4,9 mld w 2012 r., co stanowi 5% całkowitych wydatków na opiekę zdrowotną w przypadku wszystkich nowotworów (Leal 2016). Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej stanowiły €2,9 mld z € 4,9 mld wydanych na raka pęcherza moczowego, co stanowi 59% kosztów związanych z chorobą (koszty pośrednie stanowiły pozostałe € 2,0 mld). Zasadniczo, najwyższe łączne wydatki na opiekę zdrowotną w związku z rakiem pęcherza moczowego odnotowano w Niemczech (€ 610 mln), a następnie we Włoszech (€ 534 mln), Francji (€ 457 mln), Wielkiej Brytanii (€ 286 mln), Hiszpanii (€ 285 mln), Holandii (€ 134 mln) i Polsce (€ 80 mln). Opieka szpitalna stanowiła największy składnik kosztów w większości krajów, stanowiąc 58% ogólnych kosztów opieki zdrowotnej (Leal 2016).

Koszt związany z rakiem pęcherza moczowego w przeliczeniu na jeden przypadek wynosił € 6 942 EUR w całej Unii Europejskiej, ale różnił się znacząco w poszczególnych krajach (Leal 2016). Nieskorygowane koszty w przeliczeniu na jeden przypadek były najwyższe we Francji (€ 13 370 EUR), a najniższe w Bułgarii (€ 1 117 EUR) (Ryc. 13).

Ryc. 13. Koszty raka pęcherza w Europie w przeliczeniu na jeden przypadek raka (Leal 2016).



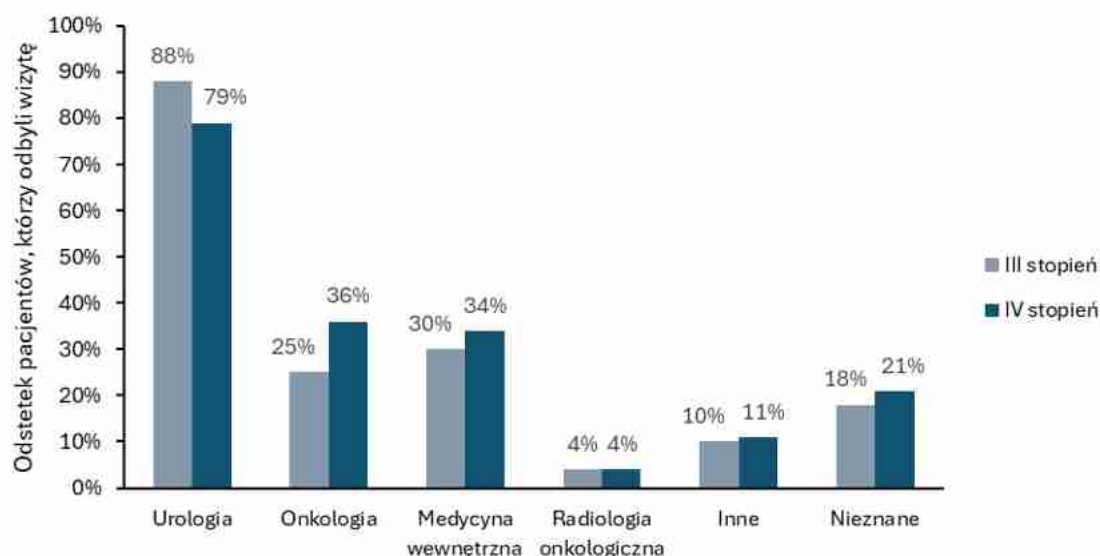
Zużycie zasobów

Leczenie raka pęcherza moczowego w zaawansowanych stadiach choroby jest bardziej kosztowne niż w stadiach wcześniejszych. W retrospektywnej analizie danych z dwóch dużych zintegrowanych baz danych, koszt leczenia raka pęcherza moczowego w ciągu 6 miesięcy od diagnozy oszacowano na 13 127 USD do 13 559 USD w przypadku choroby bez przerzutów, w porównaniu z 40 695 USD do 45 817 USD w przypadku choroby z przerzutami. Większość kosztów związana była ze świadczeniami medycznymi: koszty leczenia szpitalnego i na oddziale ratunkowym stanowiły od 38,2% do 40,8% całkowitych kosztów medycznych w przypadku choroby bez przerzutów i od 50,4% do 52,5% całkowitych kosztów medycznych w przypadku choroby z przerzutami (Seal 2015).

Co więcej, rak urotelialny pęcherza moczowego jest nowotworem wymagającym znacznych zasobów, a liczne procedury szpitalne i ambulatoryjne przyczyniają się do wzrostu kosztów zużycia zasobów (Svatek 2014). W analizie danych populacyjnych pochodzących zarówno ze źródeł publicznych, jak i prywatnych, 88% pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego dolnych dróg moczowych w stadium III (n=1 366) i 79% pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego dolnych dróg moczowych w stadium IV (n=1 749) odbyło wizytę u urologa w ciągu roku od postawienia diagnozy (Konety 2007). Odsetek pacjentów, którzy odbyli wizyty u lekarzy innych specjalności był niższy - onkologia: 25% pacjentów w stadium III i 36% pacjentów w stadium IV, internista: odpowiednio 30% i 34% pacjentów (Ryc. 14). Chociaż koszty nie zostały podane według stadium choroby, koszty hospitalizacji

stanowiły największy czynnik generujący koszty ogółem. Całkowite wydatki wyniosły 643 mln USD u pacjentów w wieku ≥ 65 lat i 44 mln USD u osób w wieku < 65 lat (Konety 2007).

Ryc. 14. Wizyty ambulatoryjne z powodu zaawansowanego raka urotelialnego dolnego odcinka układu moczowego w roku następującym po diagnozie, według specjalności lekarza, USA, 2000 r.



Opracowanie własne na podstawie Konety 2007

Nieco inny wzorzec wizyt lekarskich i przepisywania chemioterapii zidentyfikowano wśród 2 044 pacjentów z przerzutowym UC w stadium IV w bazie danych SEER Medicare (Shenolikar 2019). Większość (53%) początkowych wizyt specjalistycznych pacjentów stanowiła wizyty u urologa. Spośród pacjentów z pierwszą wizytą u urologa, wyższy odsetek pacjentów z przerzutami (66%) odbył późniejszą wizytę u onkologa (Shenolikar 2019).

Koszty i zużycie zasobów związane ze zdarzeniami niepożądanymi i powikłaniami

Koszty związane z leczeniem mogą dodatkowo wzrosnąć, jeśli poniesione zostaną koszty postępowania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. Powikłania pooperacyjne, szpitalne zdarzenia niepożądane i toksyczność związana z chemioterapią mogą dodatkowo zwiększyć koszty związane z leczeniem zaawansowanego raka pęcherza moczowego (Santos 2015, Kim 2012) i są stosunkowo powszechne. Na przykład, w analizie kosztów-efektywności gemcytabiny i cisplatyny w porównaniu z MVAC, odnotowano 207 hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z gemcytabiną i cisplatyną oraz 245 hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z MVAC, w kohorcie liczącej odpowiednio 203 i 202 pacjentów (Robinson 2004).

W retrospektywnym badaniu opublikowanym w 2019 r. zmierzono wskaźniki zużycia zasobów opieki zdrowotnej w ciągu epizodu leczenia 1L na pacjento-rok u pacjentów z AE i bez AE (Grivas 2019). Miesięczny koszt inkrementalny w przeliczeniu na pacjenta wyniósł 6 130 USD, dla porównania pacjentów z przerzutowym UC leczonych terapiami systemowymi 1L wśród pacjentów z wybranymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi i bez nich. Pacjenci, u których wystąpiły wybrane zdarzenia niepożądane, mieli wyższy wskaźnik hospitalizacji, wizyt na ostrym dyżurze i wizyt ambulatoryjnych niż pacjenci, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. Odsetki te były jeszcze wyższe wśród pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (Tab. 19).

Tab. 19. Wskaźniki wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w ciągu roku w przeliczeniu na jednego pacjenta w Stanach Zjednoczonych (Grivas 2019).

Zużycie zasobów	Wskaźniki	
	Z jakimkolwiek ciężkim AE	Bez jakiegokolwiek ciężkiego AE
Hospitalizacja	4,63	0,58
Pogotowie ratunkowe	2,07	1,22
Wizyty ambulatoryjne	87,6	82,1
	Z jakimkolwiek AE	Bez jakiegokolwiek AE
Hospitalizacja	1,65	0,68
Pogotowie ratunkowe	1,5	0,9
Wizyty ambulatoryjne	85,6	77,9

AE - zdarzenie niepożądane.

Obciążenie wynikające z wizyt związanych ze zdarzeniami niepożądanymi zostało oszacowane w badaniu opublikowanym przez Flannery i wsp. (Flannery 2018). W tym retrospektywnym badaniu kohortowym zidentyfikowano 1 215 pacjentów w bazie danych SEER-Medicare, u których zdiagnozowano raka pęcherza moczowego w stadium IV w latach 2007-2011. Leczeni pacjenci mieli niższe wskaźniki (w przeliczeniu na pacjenta w miesiącu) związane ze zdarzeniami niepożądanymi, wizytami ambulatoryjnymi i wizytami w nagłych wypadkach niż pacjenci nieleczeni. Jednak wskaźniki wizyt związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, wizyt ambulatoryjnych, w nagłych wypadkach i szpitalnych w ciągu całego życia były wyższe u leczonych pacjentów, prawdopodobnie z powodu dłuższego przeżycia w porównaniu z pacjentami nieleczonymi (Tab. 20).

Tab. 20. Wizyty związane ze zdarzeniami niepożądanymi podczas obserwacji u leczonych i nieleczonych pacjentów w Stanach Zjednoczonych (Flannery 2018).

Charakterystyka	Wskaźniki wizyt w ciągu miesiąca w przeliczeniu na jednego pacjenta w okresie obserwacji, średnia (SD)		Wskaźnik wizyt w opiece zdrowotnej w ciągu całego życia, średnia (SD)	
	Leczeni (n=411)	Nieleczeni (n=804)	Leczeni (n=411)	Nieleczeni (n=804)
Wizyty związane z AE	1,40 (1,55)	2,66 (3,78)	18,83 (19,04)	8,56 (11,71)
Wizyty ambulatoryjne	1,21 (1,44)	2,24 (3,54)	16,68 (18,03)	7,33 (10,98)
Pogotowie ratunkowe	0,17 (0,24)	0,38 (0,54)	1,91 (2,02)	1,09 (1,24)
Hospitalizacje	0,02 (0,05)	0,01 (0,08)	0,19 (0,55)	0,07 (0,30)
Wykwalifikowana placówka pielęgniarska	0,00 (0,02)	0,01 (0,10)	0,03 (0,18)	0,05 (0,26)
Hospicjum	0,00 (0,00)	0,01 (0,22)	0,00 (0,07)	0,02 (0,32)

AE - zdarzenie niepożądane.

Koszty pośrednie

W Europie z €4,9 miliarda szacowanych kosztów dotyczących raka pęcherza moczowego w 2012 roku, koszty pośrednie stanowiły € 2,0 miliardy (koszty bezpośrednie stanowiły € 2,9 miliarda, patrz opis powyżej) (Leal 2016).

Utraconą produktywność spowodowaną śmiertelnością i zachorowalnością z powodu raka pęcherza moczowego, obliczono na €1,1 miliarda, a kolejne € 0,9 miliarda stanowiły koszty

opieki nieformalnej (Leal 2016). Koszty utraconej produktywności były najwyższe w Niemczech (€ 236 mln), a następnie w Wielkiej Brytanii (€ 156 mln), Francji (€ 145 mln), we Włoszech (€ 88 mln), Hiszpanii (€ 85 mln), Holandii (€67 mln) i Polsce (€54 mln) (Leal 2016), analogicznie jak w przypadku kosztów na opiekę zdrowotną.

Opiekunowie poświęcają znaczną ilość czasu na wspieranie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. W międzynarodowym badaniu przeprowadzono ankietę wśród 614 pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza moczowego w 5 krajach Unii Europejskiej, tj. Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii (La Puente 2022). Prawie połowa pacjentów (48%) zgłosiła, że ma co najmniej jednego opiekuna. Partnerzy/małżonkowie byli najczęstszym typem opiekunów (n=230, 78%), przeznaczając na tę aktywność 15 godzin tygodniowo (mediana). Zawodowi/płatni opiekunowie byli najmniej powszechnym rodzajem opieki (n=24, 8%), i przeznaczali najwięcej godzin tygodniowo na opiekę (mediana 28 godzin tygodniowo). Najczęstszym wsparciem świadczonym przez opiekunów było przygotowywanie posiłków (65%), robienie zakupów (65%), podróżowanie poza domem (58%) oraz planowanie i organizowanie codziennych czynności pacjentów (47%) (La Puente 2022).

Wyniki dwóch badań przeprowadzonych we Włoszech wskazują, że koszty pośrednie związane z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego mogą wzrastać wraz ze stopniem nasilenia choroby. W badaniu, w którym analizowane zagregowane dane od pacjentów leczonych w sześciu włoskich ośrodkach w 2016 r. wykazano, że całkowite koszty związane z urotelialnym rakiem pęcherza moczowego wzrastały wraz ze stopniem nasilenia choroby (Recchia 2017). W tym badaniu średni całkowity roczny koszt, obejmujący koszty bezpośrednie i pośrednie, na pacjenta z chorobą przerzutową (€ 24 896) był wyższy niż w przypadku pacjentów z chorobą nieinwazyjną (€ 6 954) i wyższy niż średnia dla jakiegokolwiek innego stadium urotelialnego raka pęcherza moczowego (€11 310) (Recchia 2017). Jednak w podobnym badaniu, w którym szacowano koszty bezpośrednie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, stwierdzono coś przeciwnego. Na podstawie zagregowanych raportów dotyczących 2 781 pacjentów leczonych w sześciu włoskich ośrodkach w 2016 r., w badaniu oszacowano średni ważony koszt bezpośredni dla pacjenta z chorobą nieinwazyjną na € 3 252 i € 606 w przypadku choroby z przerzutami. (Gerace 2017).

2.1.6.4 Obciążenie systemu ochrony zdrowia w Polsce z powodu raka pęcherza

Liczba zachorowań na raka pęcherza, odnotowywanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów, przed pandemią COVID-19 utrzymywała się do 2019 roku na poziomie około 7,5 tys. rocznie. W latach 2015-2019 obserwowano minimalny wzrost zachorowań. Rosta natomiast liczba zgonów, które według KRN osiągnęły w latach 2019 i 2020 poziom ponad 4,1 tysiąca rocznie (Długosz 2024).

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wykazują, że od 2015 roku wzrasta liczba pacjentów leczonych we wskazaniu raka pęcherza (C67). Zgodnie z metodologią NFZ, pacjentów, którzy mieli udzielone minimum dwa świadczenia z takim rozpoznaniem głównym, leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej, opiece ambulatoryjnej lub w szpitalach, było w 2022 roku już ponad 58 tysięcy. Warto podkreślić, że tendencja wzrostowa liczby pacjentów uległa zahamowaniu, a wręcz odwróceniu w czasie pandemii. Szacunki po trzech kwartałach 2023 roku dostępne do analizy wskazują, że prawdopodobnie po raz pierwszy liczba pacjentów z rakiem pęcherza przekroczy w 2023 roku 60 tysięcy. O wzrastającej liczbie zachorowań

świadczy także rosnąca nieustannie, z wyjątkiem pandemicznego roku 2020, liczba konsyliów wielospecjalistycznych odbywających się w związku z leczeniem pacjentów we wskazaniu raka pęcherza. W 2023 roku po raz pierwszy przekroczyła 10 tysięcy (Długosz 2024).

Świadczenia finansowane przez NFZ

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

Tab. 21. Liczba pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (C67) leczonych w różnych rodzajach świadczeń (Długosz 2024)

	2015	216	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	wzrost*
POZ	18 539	19 658	19 883	20 400	21 705	20 001	21 440	22 532	21 104	122%
AOS	34 578	37 671	39 562	41 143	43 644	41 501	43 616	43 362	45 940	134%
Szpital	22 046	23 521	24 690	25 674	26 944	24 787	25 988	27 383	23 011	124%

*2015-2022.

Analiza liczby świadczeń finansowanych przez NFZ we wskazaniu raka pęcherza nie wskazuje jednoznacznie, że w ostatnim okresie pacjenci mogą liczyć na lepszy dostęp i lepszą opiekę (Długosz 2024).

Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na świadczenia we wskazaniu raka pęcherza rosną systematycznie od 2015 roku, z wyjątkiem pandemicznego roku 2020. Rok 2022 odznaczył się ich bardzo dynamicznym zwiększeniem, z poziomu 175 mln do ponad 252 milionów PLN. Było to związane przede wszystkim z podniesieniem wycen świadczeń szpitalnych, wprowadzonych w celu rekompensaty skutków wzrostu wynagrodzeń. Wartość refundacji leków, przepisywanych pacjentom z rakiem pęcherza w latach 2017-2022 praktycznie się nie zmieniła (Długosz 2024).

Tab. 22. Wartość refundacji leków dla pacjentów z rakiem pęcherza (C67) (Długosz 2024).

	2015	216	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Koszt refundacji leków (mln PLN)	86,1	91,3	95,5	100,1	101,6	99,3	95,0	94,4

Farmakoterapia w leczeniu raka pęcherza

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

Zakres leczenia chemioterapią chorych z rakiem pęcherza zwiększył się w ostatnich 5 latach bardzo nieznacznie, przy czym tutaj również odnotowano spadek liczby leczonych pacjentów

w czasie pandemii. Został jednak odrobiony od roku 2021, tak że w 2022 chemioterapię (świadczenie 99.25) otrzymało ponad 4,5 tys. osób - w porównaniu z 4,3 tys. w latach 2018-2019 (Długosz 2024).

Należy podkreślić, że widoczny jest trend centralizacji leczenia w większych ośrodkach. Odsetek osób leczonych chemioterapią w większych ośrodkach, prowadzących minimum 10 pacjentów ze wskazaniem C67 systematycznie wzrastał, od poziomu 85% w 2015 roku do 97% w roku 2022 (Ryc. 15). W 2022 roku już ponad 62% pacjentów miało podawaną chemioterapię w ośrodkach leczących minimum 50 osób chorych we wskazaniu raka pęcherza, a liczba takich ośrodków wzrosła z 20 w 2015 roku do 31 w 2022 r. (Ryc. 16) (Długosz 2024).

Ryc. 15. Stosowanie chemioterapii w ośrodkach leczących powyżej 10 pacjentów (Długosz 2024).



Ryc. 16. Stosowanie chemioterapii w ośrodkach leczących powyżej 50 pacjentów (Długosz 2024).



Największe ośrodki zajmujące się farmakoterapią pacjentów z rakiem pęcherza prowadzą leczenie ponad 100 (takich szpitali było 8 w 2022 roku i 9 w 2021 roku), a nawet 200 pacjentów. W 2022 roku Centrum Onkologii w Bydgoszczy podało chemioterapię 224 pacjentom, a Narodowy Instytut Onkologii w Warszawie leczył 204 osoby (Długosz 2024).

2.1.6.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych *Global Burden of Disease* (GBD)

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

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

Zgodnie z danymi IHME na 2021 rok, w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego utracono 100 472 lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY), 4 376 lat przeżytych utraconych z powodu niepełnosprawności (YLD) oraz 96 096 lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2021r. zestawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021).

	DALY	YLL	YLD
liczba	100 471,90	96 096,05*	4 375,85
wskaźnik (na 100 000 osób)	262,75	251,31*	11,44

*oszacowania własne.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne przedstawiono na podstawie stanowiska ekspertów zrzeszonych w Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej dotyczącego optymalnego postępowania terapeutycznego w zakresie leczenia systemowego u chorych na raka urotelialnego (PTOK 2024).

2.1.7.1 Leczenie przedoperacyjne

Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych

W leczeniu chorych na raka urotelialnego, naciekającego warstwę mięśniową pęcherza moczowego, podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią. Mimo rozległości i okaleczającego charakteru daje ona szansę na trwałe

wyleczenie - tym większe, im mniej zaawansowany jest proces nowotworowy. W celu poprawy rokowania chorych poddawanych radykalnej cystektomii koniecznym staje się zmniejszenie wyjściowego zaawansowania choroby poprzez zastosowanie leczenia przedoperacyjnego.

Przez wiele lat w leczeniu przedoperacyjnym próbowano stosować schematy chemioterapii rutynowo wykorzystywane w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, w tym złożone z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny (MVAC) oraz złożone z gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK).

Aktualny standard postępowania przedoperacyjnego jest konsekwencją przeprowadzenia badania III fazy (GETUG/AFU V05 VESPER), które w populacji 493 chorych na raka urotelialnego pęcherza ($\geq T2$) porównywało schemat chemioterapii MVAC z zagęszczeniem dawki (ddMVAC; 6 kursów co 2 tygodnie) z GC (4 kursy co 3 tygodnie) stosowane jako leczenie przedoperacyjne (89% chorych) lub pooperacyjne (11% chorych). W przypadku chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin schematem z wyboru jest w schemat GC z zagęszczeniem dawki (ddGC), który w randomizowanym badaniu u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego charakteryzował się taką samą aktywnością jak ddMVAC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i odsetka obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) przy wyraźnie lepszej tolerancji.

W przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N+) i kwalifikacji do radykalnej cystektomii leczenie przedoperacyjne należy prowadzić jak u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, z dążeniem do podania 6 kursów chemioterapii.

Leczenie neoadjuwantowe w rakach urotelialnych górnego odcinka układu moczowego

Chorych na UTUC bez radiologicznych cech zajęcia okolicznych węzłów chłonnych należy kwalifikować do nefroureterektomii. U chorych na raka urotelialnego UTUC z cechą N+, ustaloną na podstawie badań obrazowych, można rozważyć zastosowanie standardowej chemioterapii przedoperacyjnej.

Brak jest randomizowanych badań III fazy nad rolą leczenia neoadjuwantowego w przypadku raka urotelialnego wywodzącego się z górnego odcinka układu moczowego obejmującego miedniczkę nerkową i moczowód z uwagi na względną rzadkość tych rozpoznań. Analiza retrospektywna wskazuje jednak na porównywalną aktywność leczenia systemowego w UTUC i raku urotelialnym pęcherza. Wykazano, że w grupie chorych na UTUC otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną miejscowe zawansowanie pooperacyjne guza jest niższe niż w grupie poddanej pierwotnej operacji.

Nie ulega wątpliwości, że - podobnie jak w przypadku raka urotelialnego pęcherza - zajęcie regionalnych węzłów chłonnych u chorych na UTUC wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Przez wiele lat cecha N+ była jednoznacznym wskazaniem do odstąpienia od radykalnego leczenia chirurgicznego. W przypadku raka urotelialnego pęcherza moczowego, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych nie dyskwalifikuje obecnie chorych z leczenia radykalnego pod warunkiem zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej.

2.1.7.2 Leczenie uzupełniające

Chemioterapia uzupełniająca w raku urotelialnym pęcherza moczowego

Chorzy na raka urotelialnego pęcherza moczowego oraz UTUC, poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, wymagają pełnej diagnostyki obrazowej przed podjęciem decyzji o ewentualnym zastosowaniu leczenia uzupełniającego ze względu na wysokie ryzyko nawrotu. W przypadku braku leczenia przedoperacyjnego u wszystkich chorych na raka urotelialnego należy rozważyć zasadność wdrożenia leczenia uzupełniającego po wykluczeniu rozsiewu choroby [tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy].

Od wielu lat toczy się debata dotycząca przesłanek dla rekomendowania adjuwantowej chemioterapii u chorych na raka pęcherza. Dane z randomizowanych, nierzadko ukończonych przedwcześnie, badań klinicznych dostarczają niejednoznacznych dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie adjuwantowej chemioterapii.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami do chemioterapii adjuwantowej z cisplatyną kwalifikują się chorzy z zaawansowaniem $\geq$ pT3 i/lub pN1, a leczenie uzupełniające powinno się rozpocząć w okresie do 90 dni od zabiegu operacyjnego. Rekomenduje się podanie 3-4 kursów chemioterapii schematem GC, a w ramach chemioterapii uzupełniającej nie zaleca się zamiany cisplatyny na karboplatynę. Jeżeli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii z cisplatyną, to żadna inna chemioterapia uzupełniająca nie jest rekomendowana.

Należy przy tym pamiętać, że decyzja odnośnie ewentualnego wdrożenia leczenia uzupełniającego powinna uwzględniać stan sprawności, spodziewany czas przeżycia, choroby współistniejące oraz preferencje pacjentów. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołoperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych dowodów w kontekście odległych korzyści ze stosowania chemioterapii adjuwantowej.

Uzupełniająca chemioterapia w nowotworach urotelialnych UTUC

Dostępne są wyniki tylko jednego, randomizowanego badania klinicznego (POUT) oceniającego rolę chemioterapii uzupełniającej (4 × GC lub GK) u chorych na UTUC po radykalnym leczeniu operacyjnym.

Na podstawie badania POUT, adjuwantowa chemioterapia jest rekomendowana u wszystkich chorych z histologicznie potwierdzonym UTUC w stopniach zaawansowania pT2-T4 N0-3 M0, u których nie stosowano leczenia przedoperacyjnego. Zaleca się podanie 4 cykli chemioterapii GC, a leczenie powinno być rozpoczęte w okresie do 90 dni od nefroureterektomii. U wybranych chorych (z nieprawidłową czynnością nerek), świadomych ograniczonych dowodów na korzyść z takiej terapii, można rozważyć zastąpienie cisplatyny karboplatyną.

Uzupełniająca immunoterapia w rakach urotelialnych pęcherza moczowego i UTUC

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę rokowania przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Z tego powodu przeprowadzono kilka badań III fazy nad rolą uzupełniającej immunoterapii (atezolizumabem, niwolumabem i pembrolizumabem) u chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym.

Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, chorzy na raka urotelialnego pęcherza lub UTUC, u których po chemioterapii przedoperacyjnej stwierdza się chorobę resztkową, powinni otrzymać uzupełniającą immunoterapię niwolumabem. W przypadku chorych na raka pęcherza i UTUC z pooperacyjnym stopniem zaawansowania pT3-pT4a i/lub pN+, u których nie zastosowano chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ można zastosować uzupełniającą immunoterapię niwolumabem, zamiast chemioterapii.

2.1.7.3 Paliatywne leczenie systemowe - pierwsza linia leczenia

U około połowy chorych na raka urotelialnego stwierdza się nawrót choroby po leczeniu radykalnym, który w większości przypadków manifestuje się wystąpieniem przerzutów odległych. Ograniczony nawrót miejscowy obserwuje się u około 30% chorych, a chorobę pierwotnie uogólnioną stwierdza się u około 10% chorych.

Podstawową strategią postępowania u chorych na przerzutowego raka urotelialnego jest leczenie systemowe. Kwalifikacja do terapii wymaga wnikliwej i kompleksowej oceny chorych pod kątem stanu sprawności, wydolności narządowej oraz występowania chorób współistniejących. W ocenie rokowania chorych kwalifikowanych do pierwszej linii leczenia paliatywnego przydatna jest zmodyfikowana skala Bellmunta.

Skojarzenie immunoterapii i koniugatu przeciwciała-lek cytotoksyczny

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 oceniano skojarzenie enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu (PEV) w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka urotelialnego. **Na podstawie wyników badania klinicznego skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego.**

Terapia pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny jest przykładem najnowocześniejszego połączenia różnych mechanizmów działania: koniugatu przeciwciała monoklonalnego i chemioterapeutyku monometylu aurystatyny-E (enfortumab wedotyny, Padcev®) oraz immunoterapii anty-PD1 o ugruntowanej pozycji w wielu wytycznych klinicznych (pembrolizumab, Keytruda®).

- **Pembrolizumab** jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, który wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki PD-1 na limfocytach T, dzięki czemu zapobiega łączeniu się białka liganda PD-L1 i PD-L1 na komórce nowotworowej z receptorem PD-1 zlokalizowanym na limfocycie T, co ochrania komórki układu odpornościowego przez ich zablokowanie przez nowotwór i mobilizuje układ immunologiczny chorego do walki z nowotworem.
- Mechanizm działania **enfortumabu wedotyny** jest określany mianem konia trojańskiego - przeciwciała monoklonalne pozwala na bardzo precyzyjne umieszczenie w komórkach raka urotelialnego, wykazujących wysoką ekspresję białka nektyny-4 (z którą łączy się przeciwciała), chemioterapeutyku o silnym działaniu przeciwnowotworowym, który nigdy nie został zarejestrowany jako lek ze względu na toksyczność (aurystatyna E). Koniugat działa jak koń trojański - przeciwciała deponuje lek precyzyjnie w komórkach raka urotelialnego, ograniczając toksyczność ustrojową. Dodatkowo enfortumab wedotyny wykazuje tzw. *by-stander effect* - po zabiciu komórki nowotworowej chemioterapeutyk oddziałuje na sąsiednie komórki.

Chorzy kwalifikujących się do leczenia cisplatyną

U wszystkich chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, również tych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, w momencie pojawienia się dostępności należy w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie terapii PEV (leczenie obecnie nierefundowane). Biorąc jednak pod uwagę długotrwałe leczenie tym schematem (do progresji) i wiążące się z nim potencjalnie ryzyko występowania długotrwałych działań niepożądanych oraz ograniczenia badania rejestracyjnego dla schematu PEV (niewielki odsetek chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące awelumabem), u wyselekcjonowanych chorych nadal można rozważać zastosowanie jednoczasowej chemioimmunoterapii (gemcytabina + cisplatyna + niwolumab) lub chemioterapii z podtrzymującą immunoterapią.

Optymalnymi kandydatami do takiej terapii wydają się chorzy z grupy bardzo dobrego rokowania (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta), ale przede wszystkim bezobjawowi oraz z brakiem przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny. W związku z wynikami badań klinicznych u chorych kwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę w ramach pierwszej linii leczenia paliatywnego zaleca się stosowanie schematu GC lub - w przypadku konieczności uzyskania szybkiej i głębokiej odpowiedzi w ramach pierwszej linii leczenia - schematu ddGC.

Chemioterapia oparta o cisplatynę w przypadku suboptymalnej funkcji nerek

U chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnych obciążeń internistycznych oraz GFR wynoszącym 40-60 ml/minutę można rozważyć zastosowanie schematu GC z rozfrakcjonowaniem dawki cisplatyny („splitdose”) - gemcytabina 1000 mg/m² (dzień 1., 8.) oraz cisplatyna 35 mg/m² (dzień 1., 8.) co 21 dni. Jednak w przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną w klasycznym dawkowaniu w pierwszej kolejności powinno się rozważać leczenie w oparciu o schemat PEV (leczenie obecnie nierefundowane).

U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu PEV oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK.

Podtrzymująca immunoterapia po chemioterapii

U chorych, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby po 4-6 cyklach chemioterapii opartej o skojarzenie pochodnej platyny z gemcytabiną (GC, GK), należy rozważyć leczenie podtrzymujące awelumabem (rozpoczęcie leczenia musi nastąpić w ciągu 4-10 tygodni od zakończenia chemioterapii). Zastosowanie podtrzymującej immunoterapii awelumabem jest obecnie refundowane po uzyskaniu kontroli na chemioterapię opartą o skojarzenie pochodnych platyny i gemcytabiny (schematy GC, GK, ddGC). Obecnie leczenie pierwszej linii oparte o chemioterapię z następową, podtrzymującą immunoterapią stanowi jedyną refundowaną opcję zastosowania immunoterapii u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego.

Chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia pochodnymi platyny

Postępowanie u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o cisplatynę jest zależne od stanu sprawności oraz ewentualnych chorób współistniejących. Przez wiele lat podstawową opcją terapeutyczną u chorych na raka urotelialnego z bezwzględnymi

przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny było wykorzystanie karboplatyny, co wiązało się jednak z mniejszym potencjałem przeciwnowotworowym leczenia. U chorych z przeciwwskazaniami do terapii zarówno cisplatyną, jak i karboplatyną w praktyce klinicznej w Polsce możliwe jest zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z paklitakselem [50] lub gemcytabiny w monoterapii. U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej o pochodne platyny, u których stwierdza się wysoką ekspresję PD-L1, można rozważyć samodzielną immunoterapię w oparciu o atezolizumab (PD-L1 $\geq$ 5%) lub pembrolizumab [łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) $\geq$ 10], jednakże to postępowanie jest nierefundowane.

Optymalnym postępowaniem w przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz niekwalifikujących się w ogóle do pochodnych platyny jest zastosowanie schematu PEV (leczenie obecnie nierefundowane).

U chorych w średnim stanie sprawności (ECOG 2) z istotnymi współchorobowościami (w tym z przewlekłą chorobą nerek z GFR $<$ 30 ml/min) oraz w złym stanie sprawności (ECOG $\geq$ 3) zaleca się najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) ze względu na brak korzyści z leczenia systemowego w tych grupach chorych, przy jego złej tolerancji.

Chorzy z nawrotem po wcześniejszym leczeniu systemowym o założeniu radykalnym

Duży problem w podejmowaniu decyzji odnośnie do leczenia systemowego o założeniu paliatywnym stanowią chorzy, u których nawrót/rozśiew choroby nastąpił w krótkim czasie po leczeniu systemowym o założeniu radykalnym (leczenie przed- lub pooperacyjne). Wynika to z faktu, iż badania kliniczne albo wykluczały chorych z wczesnym nawrotem, albo populację takich pacjentów były bardzo nieliczne.

W praktyce klinicznej należy przyjąć, że chorzy z nawrotem choroby w okresie $\geq$ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed- lub pooperacyjnej albo $\geq$ 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej powinni być leczeni jak osoby wcześniej nieleczone.

Z kolei u chorych, u których nawrót nastąpił przed upływem 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii lub przed upływem 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej, paliatywne leczenie pierwszej linii musi być oparte o odmienną strategię terapeutyczną. W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu przed upływem 6 miesięcy od zakończenia przed- lub pooperacyjnej chemioterapii (nieotrzymujących uzupełniającej immunoterapii) w ramach pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie schematu PEV. W przypadku braku dostępu do schematu PEV należy rozważyć zastosowanie pembrolizumabu.

W przypadku chorych, u których doszło do nawrotu przed upływem 12 miesięcy od zakończenia pooperacyjnej immunoterapii, w ramach pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat GK lub GC) z ewentualną podtrzymującą immunoterapią awelumabem w przypadku uzyskania kontroli choroby.

Chorzy niepoddani leczeniu miejscowemu po chemioterapii przedoperacyjnej

Chorzy na raka urotelialnego, u których po zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej nie przeprowadzono radykalnego leczenia miejscowego, powinni być traktowani jak pacjenci z zaawansowanym procesem nowotworowym i objęci leczeniem o założeniu paliatywnym. W przypadku chorych bez progresji po leczeniu przedoperacyjnym zasadnym jest rozważenie podtrzymującej immunoterapii (awelumab). Chociaż do badania JAVELIN Bladder 100

kwalifikowano wyłącznie chorych z kontrolą choroby po chemioterapii opartej o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny, leczenie podtrzymujące awelumabem powinno być stosowane również u chorych, u których uzyskano kontrolę choroby po zastosowaniu schematów ddMVAC i aaMVAC.

Inną opcją postępowania u chorych niepoddanych leczeniu chirurgicznemu, u których stosowano wcześniej chemioterapię przedoperacyjną, jest pozostawienie ich w obserwacji i wdrożenie leczenia systemowego opartego o schemat GC/GK □ awelumab (pierwsza linia) w przypadku progresji choroby po upływie co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia przedoperacyjnego albo w przypadku progresji poniżej 6 miesięcy wdrożenie immunoterapii drugiej linii (pembrolizumab).

2.1.7.4 Paliatywne leczenie systemowe - druga linia leczenia

Immunoterapia po chemioterapii stosowanej w pierwszej linii

Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab.

U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani EV, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna.

Leczenie po chemioimmunoterapii stosowanej w pierwszej linii lub samodzielnej immunoterapii w drugiej linii

U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3. Enfortumab wedotyny (EV) jest koniugatem przeciwciała rozpoznającego białko adhezyjne (Nektyna-4), które ulega bardzo wysokiej ekspresji na powierzchni komórek raka urotelialnego, oraz leku cytotoksycznego monometylu aurystatyny E, będącego inhibitorem polimeryzacji mikrotubul.

Leczenie po niepowodzeniu skojarzenia enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem

W przypadku chorych, u których doszło do progresji po zastosowaniu PEV w ramach pierwszej linii leczenia, żadna opcja leczenia systemowego nie ma udowodnionego działania. Biorąc jednak pod uwagę wiedzę dotyczącą mechanizmów działania leków cytotoksycznych, zasadnym w przypadku takich chorych wydaje się rozważenie zastosowania klasycznej chemioterapii. W przypadku braku przeciwwskazań do podania pochodnych platyny należy rozważyć klasyczny schemat chemioterapii GC (lub w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny - GK). W przypadku chorych na raka urotelialnego z rearanżacją w genie FGFR3 można wziąć pod uwagę, w ramach drugiej linii leczenia, zastosowanie erdafitynibu.

Dalsze linie leczenia

U chorych w dobrym stanie sprawności, u których wyczerpano możliwości leczenia systemowego w oparciu o leki nowej generacji (immunoterapia, EV, ewentualnie erdafitynib) oraz chemioterapię pochodnymi platyny w skojarzeniu z gemcytabiną, istnieje możliwość

zastosowania chemioterapii w oparciu o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (lek nierefundowany).

Taksoidy i winflunina wykorzystywane były w ostatnich latach jako komparatory w badaniach oceniających skuteczność pembrolizumabu, EV i erdafitynibu w drugiej i trzeciej linii leczenia systemowego.

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami³:

- wytyczne polskie:
 - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2024 r. (PTOK 2024);
- wytyczne zagraniczne:
 - *European Association of Urology* z 2024 r. (EAU 2024, EAU UTUC 2024, EAU UC 2024);
 - *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022) oraz aktualizacja z 2024 r. (ESMO 2024);
 - *National Comprehensive Cancer Network* z 2025 r. (NCCN 2025);
 - *National Cancer Institute* z 2024 r. (NCI BC 2024);
 - *Alberta Health Service* (AHS) z 2024 roku,

W Tab. 24 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka urotelialnego, w tym pęcherza moczowego oraz górnego odcinka dróg moczowych. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową, w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych klinicznych **uwzględniono zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, NCI BC, AHS 2024).

Odnosnie do postępowania u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia:

- według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2024 r. (PTOK 2024) skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, a chemioterapię u chorych z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu PEV;

³ Nie uwzględniono wytycznych opublikowanych przed 2022 r. ze względu na zmianę standardu leczenia w wyniku wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych na podstawie wyników opublikowanych badań KEYNOTE A39/EV-302 i CheckMate 901.

- zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* z 2024 r. (EAU 2024) połączenie enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu reprezentuje nowy standard opieki pacjentów z nieleczonym wcześniej przerzutowym rakiem urotelialnym kwalifikujących się do leczenia skojarzonego;

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

- stan sprawności ECOG 0-2,
 - GFR ≥ 30 ml/min,
 - odpowiednia czynność narządów (EAU 2024).
- aktualizacja wytycznych *European Society for Medical Oncology* z 2024 r. (ESMO 2024) dotyczących zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego zalecają enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jako preferowaną terapię pierwszej linii, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną, a inne terapie dopiero w przypadku kiedy pacjenci nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia jest niedostępna lub przeciwwskazana);
 - wytyczne *National Cancer Institute* z 2024 r. (NCI BC 2024) dotyczące leczenia pierwszej linii przerzutowego raka urotelialnego wskazują, że enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów bez przeciwwskazań;
 - według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 roku (NCCN 2025), dotyczących raka pęcherza moczowego w terapii pierwszej linii, preferowanym schematem leczenia pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami jest pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (kat. 1);
 - wytyczne *Alberta Health Service* z 2024 roku (ASH 2024) dotyczące lokalnie zaawansowanego/przerzutowego raka pęcherza moczowego u chorych w pierwszej linii leczenia zalecają zastosowanie pembrolizumabu w połączeniu z enfortumabem wedotyny.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne są spójne - zalecają stosowanie **pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** jako terapii pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Co istotne - wytyczne z 2024 r. (ESMO 2024) uległy zmianie i uwzględniły terapię skojarzoną pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny już w marcu 2024 roku, tj. przed datą rejestracji ocenianego wskazania w EMA (sierpień 2024 r.).

Jako inne możliwe do zastosowania opcje leczenia u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z niższym poziomem rekomendacji, wytyczne wymieniają:

- chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną, a następnie terapia podtrzymująca awelumabem u pacjentów bez progresji choroby (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, AHS 2024),

- niwolumab w połączeniu z cisplatyną i karboplatyną u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, AHS 2024),
- atezolizumabu lub pembrolizumab u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny z dodatnim statusem PD-L1 (EAU 2024),
- w wyjątkowych okolicznościach: gemcytabinę; gemcytabina w połączeniu z paklitakselem; ifosfamid w połączeniu z doksorubicyną i gemcytabiną (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym stanem sprawności) (NCCN 2025).

Tab. 24. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (głównie raka pęcherza moczowego).

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie		
PTOK 2024 (Polska)	Rak pęcherza moczowego, rak górnych dróg moczowych	Paliatywne leczenie systemowe chorych na raka urotelialnego - pierwsza linia leczenia: 1 U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). 2 Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego (I, A). 3 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) lub chemioterapii (GC/GK) z leczeniem podtrzymującym awelumabem (I, B). 4 U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu PEV należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki - ddGC (I, B). 5 U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu PEV oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK (I, B). 6 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). 7 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).
Wytyczne zagraniczne		
EAU 2024, EAU UTUC 2024, EAU UC 2024 (Europa)	Rak pęcherza moczowego	Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym obejmują podział ze względu na kwalifikujących się i niekwalifikujących się do terapii skojarzonych. 1. Standard leczenia pierwszej linii • Kombinacja enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem stanowi nowy standard terapii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia skojarzonego. • W przypadku przeciwwskazań do enfortumabu wedotyny (np. neuropatia obwodowa ≥ 2, istotne choroby skóry, niekontrolowana cukrzyca), preferuje się chemioterapię opartą na związkach platyny, z włączeniem inhibitorów punktów kontrolnych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		2. Opcje leczenia u pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny: • U pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny rekomenduje się gemcytabinę z cisplatyną • Należy rozważyć zastosowanie cisplatyny/gemcytabiny w skojarzeniu z niwolumabem. 3. Opcje leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny: • Dla pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny, ale kwalifikujących się do karboplatyny, rekomenduje się gemcytabinę z karboplatyną. • Pacjenci z dodatnim statusem PD-L1 mogą otrzymać immunoterapię (atezolizumab lub pembrolizumab). • U pacjentów niekwalifikujących się do żadnej platyny zaleca się immunoterapię (FDA: niezależnie od statusu PD-L1; EMA: tylko PD-L1 pozytywni) lub leczenie objawowe (BSC). 4. Leczenie podtrzymujące • Pacjentom stabilnym lub z odpowiedzią na chemioterapię opartą o platyny zaleca się leczenie podtrzymujące awelumabem.
	Rak górnych dróg moczowych	Postępowanie w przypadku choroby przerzutowej UTUC jest zbliżone do postępowania w chorobie przerzutowej raka pęcherza moczowego (patrz powyżej).
	Rak cewki moczowej	Leczenie choroby przerzutowej w raku cewki moczowej uzależnione jest od wyniku badania histopatologicznego. Ze względu na brak mocnych dowodów, rozważana jest immunoterapia, paliatywne leczenie chirurgiczne, które może wpłynąć pozytywnie na jakość życia u wyselekcjonowanych chorych. Jeśli dominuje typ urotelialny można postępować zgodnie z wytycznymi EAU dotyczącymi leczenia naciekającego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (patrz powyżej).
ESMO 2024 (Europa)	Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny	1. Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jest zalecany jako preferowana terapia pierwszej linii dla zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną (I, A). 2. Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, powinni być leczeni niwolumabem w skojarzeniu ze schematem gemcytabina-cisplatyna do sześciu cykli (jeśli kwalifikują się do leczenia cisplatyną cisplatyną) [I, A] lub do sześciu cykli chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna) [I, A], a następnie podtrzymującą terapią awelumabem (w przypadku braku progresji) [I, A]. 3. Inhibitory punktu kontrolnego w monoterapii mają ograniczoną rolę w zaawansowanej chorobie pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D]. Schemat postępowania w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym przedstawiono na Ryc. 18.

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	Rak pęcherza moczowego	<u>Terapia systemowa w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> 1. Preferowany schemat: • pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kat. 1); 2. Inne zalecane schematy: • gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1); • niwolumab + gemcytabina + cisplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca niwolumabem (kat. 1); 3. Przydane w wyjątkowych okolicznościach: • DDMVAC (metotreksat w wysokiej dawce, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1). <u>Terapia systemowa w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami (stadium IV) dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> 1. Preferowany schemat: • pembrolizumab i enfortumab wedotyny (kat. 1); 2. Inne zalecane schematy: • gemcytabina + karboplatyna (kat. 1) i terapia podtrzymująca awelumabem (kat. 1); 3. Przydane w wyjątkowych okolicznościach: • gemcytabina; • gemcytabina + paklitaksel; • ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym stanem sprawności); • pembrolizumab (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę); • atezolizumab (tylko u pacjentów, których nowotwór wykazuje ekspresję PD-L1 lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę niezależnie od ekspresji PD-L1) (kat. 2B).
NCI BC 2024 (Stany Zjednoczone)	Rak pęcherza moczowego	1. Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem stanowi opcję terapeutyczną pierwszej linii przerzutowego raka pęcherza moczowego u pacjentów bez przeciwwskazań. 2. Dotychczas, przez wiele lat standardowym leczeniem systemowym pierwszej linii u pacjentów z rakiem urotelialnym w IV stopniu zaawansowania, którzy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną była chemioterapia oparta na cisplatynie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Analizowany obszar	Rekomendowane interwencje
		3. Nowe randomizowane, kontrolowane badanie III fazy wykazało dłuższy czas przeżycia całkowitego w przypadku stosowania chemioterapii opartej na cisplatynie w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z samą chemioterapią.
AHS 2024 (Kanada)	Lokalnie zaawansowany/ przerzutowy rak pęcherza moczowego	<u>Miejscowo zaawansowany rak pęcherza moczowego</u> 1. U pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą, zidentyfikowaną przedoperacyjnie, zaleca się ocenę w ramach wielodyscyplinarnego zespołu w celu ustalenia intencji leczenia. 2. Pacjentom z chorobą nieresekcyjną (brak kwalifikacji do leczenia operacyjnego) należy w pierwszej kolejności podać leczenie systemowe. Do preferowanych schematów należą: a. Enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem, b. Cisplatyna z gemcytabiną i niwolumabem, c. Chemioterapia oparta na związkach platyny. <u>Przerzutowy rak pęcherza moczowego:</u> 1. Należy rozważyć badania kliniczne u pacjentów wszystkich linii leczenia. 2. U pacjentów, u których choroba z przerzutami występuje w momencie diagnozy lub u pacjentów, u których po zastosowaniu ostatecznego leczenia miejscowego rozwinęła się choroba nawrotowa/przerzutowa, podstawą leczenia jest leczenie systemowe: a. Enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem, b. Cisplatyna z gemcytabiną i niwolumabem, c. Chemioterapia oparta na związkach platyny. 3. U pacjentów, u których nie występuje progresja (tnz. stabilna choroba, odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita) po 4-6 cyklach chemioterapii pierwszej linii na bazie platyny, zaleca się immunoterapię podtrzymującą awelumabem.

Stanowisko ekspertów PTOK 2024:

1. Jakość naukowych dowodów: I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów. 2. Kategorie rekomendacji: A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - Wskazania określone indywidualnie.

Wytyczne ESMO 2022/ESMO 2024:

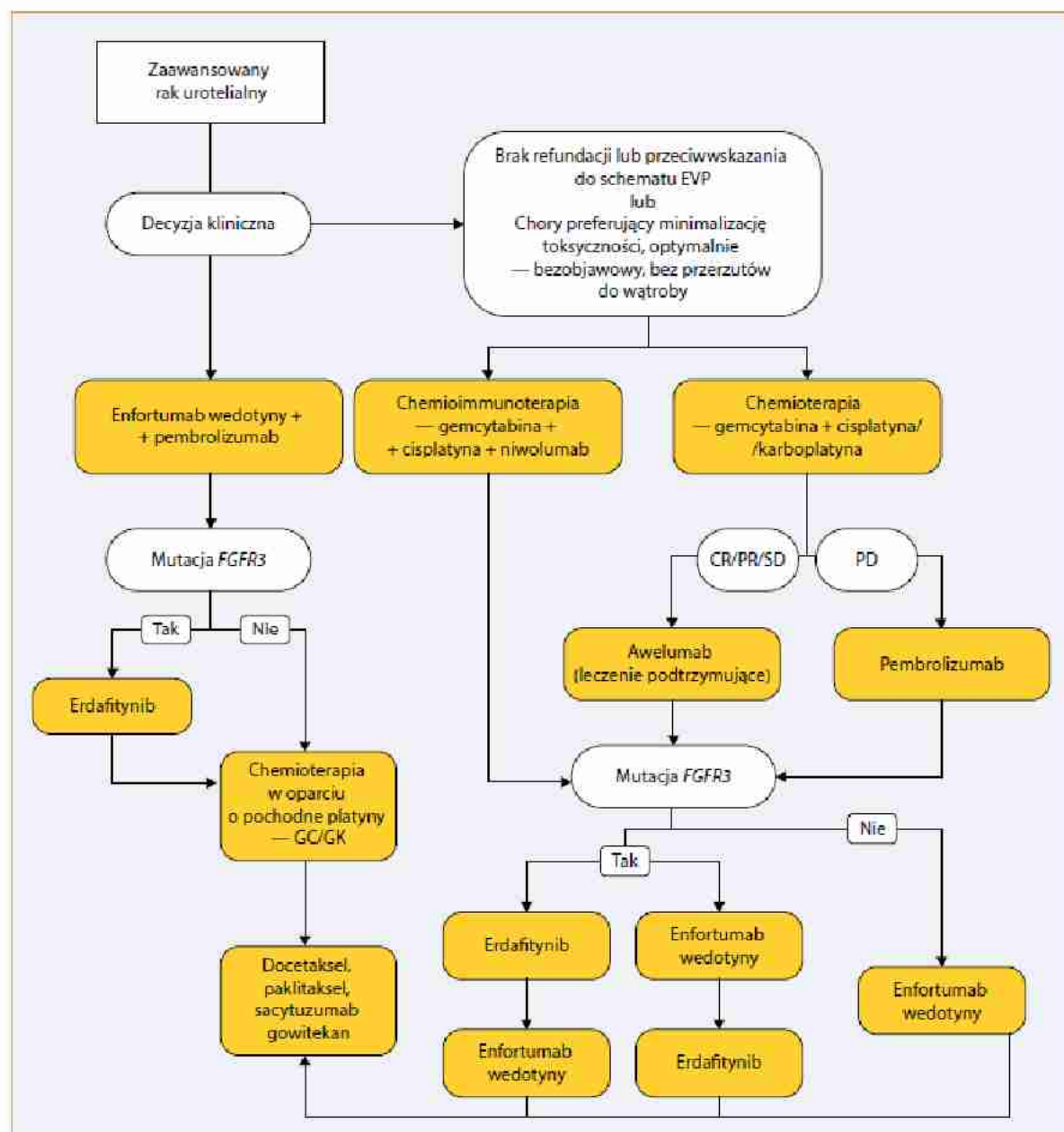
I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności; II - Małe randomizowane

badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności; A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane; C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty ©.), opcjonalnie; D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

Wytyczne NCCN 2025:

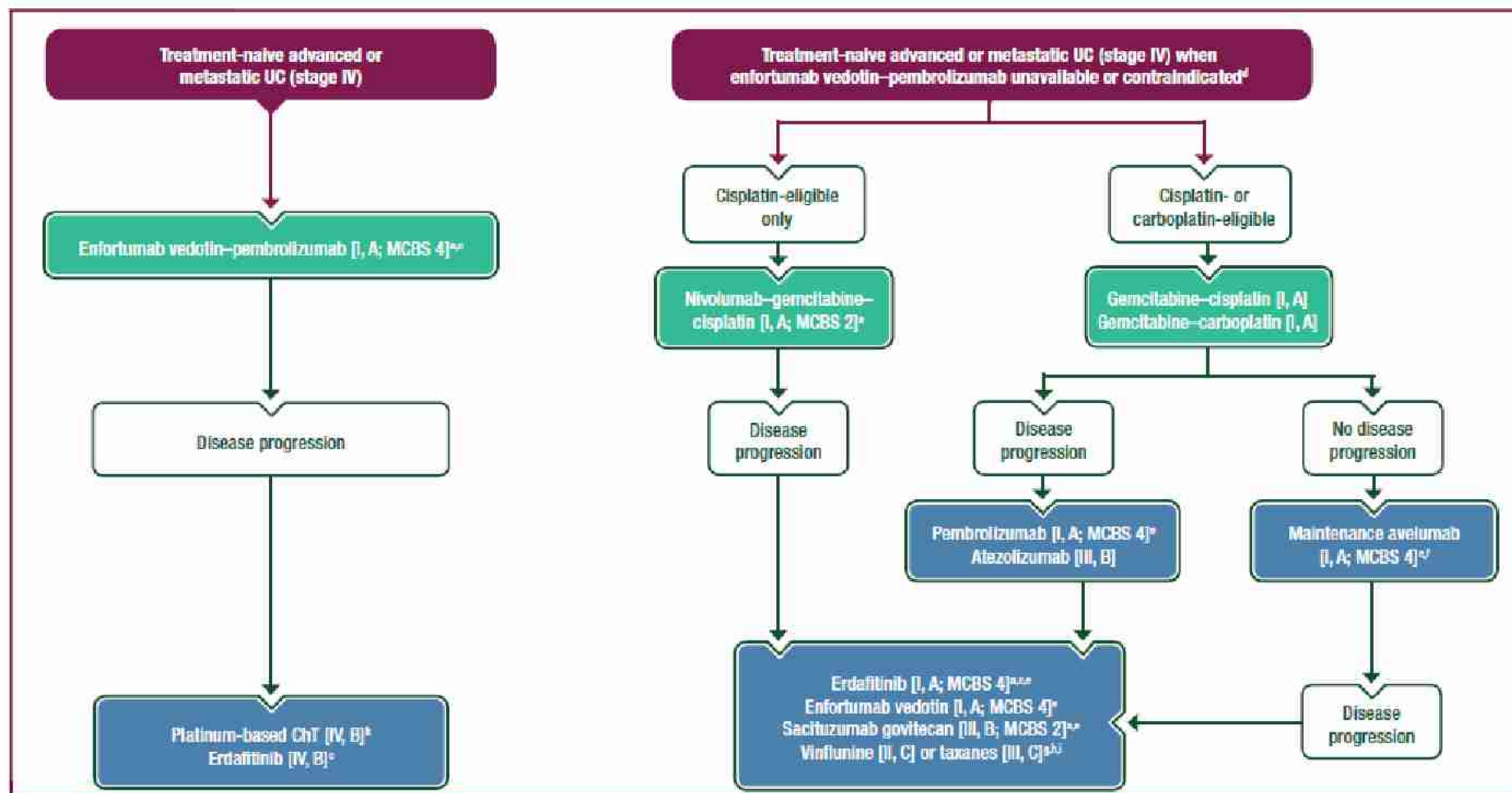
1. - Rekomendacja na podstawie dowodów wyższego poziomu jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna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

Ryc. 17. Algorytm leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego na podstawie stanowiska ekspertów PTOK z 2024 roku (PTOK 2024).



CR (ang. *complete response*) - odpowiedź całkowita; GC - gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; GK - gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną; PD (ang. *progressive disease*) - progresja; PR (ang. *partial response*) - częściowa odpowiedź; SD (ang. *stable disease*) – stabilizacja.

Ryc. 18. Schemat postępowania w przypadku przerzutowego raka urotelialnego zgodnie z wytycznymi ESMO 2024.



2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, nieleczeni wcześniej systemowo z powodu choroby lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej.

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

Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian możliwych do oceny według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1.;
- 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG w przypadku awelumabu, niwolumabu, pembrolizumabu w monoterapii⁴ i enfortumabu wedotyny lub 0-2 według kryteriów ECOG w przypadku pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny;
- 4) wiek 18 lat i powyżej;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

Kryteria szczegółowe dotyczące pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;

⁴ wskazanie obecnie procedowane w osobnym procesie refundacyjnym.

- 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby na etapie lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym;
- 3) brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych;
- 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia.

Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w programie lekowym B.141.FM stosowany byłby u pacjentów z rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, cewki moczowej lub pęcherza moczowego) nieoperacyjnym lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia. Kryteria programu lekowego są zgodne z kryteriami zawartymi w badaniu klinicznym KEYNOTE-A39/EV-302 oraz zgodne ze wskazaniem do stosowania według ChPL Keytruda®.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniach wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 oraz BIA Keytruda 2024.

Chorzy z rakiem pęcherza moczowego

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza - prognozę liczby nowo zdiagnozowanych przypadków w latach 2026 i 2027. Prognozę przeprowadzono z wykorzystaniem danych za lata 2011-2019 dotyczących nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem pęcherza wg raportów KRN. Zdecydowano się nie wykorzystywać danych raportowanych w latach 2020-2022 ze względu na widoczne zaniżenie przez trwającą wtedy pandemię SARS-COV2. Analiza danych rejestrowanych w KRN wykazała, że zapadalność na raka pęcherza moczowego systematycznie rośnie (Tab. 25). Przyjęto, że wzrost przypadków będzie liniowy (dopasowanie trendu liniowego $R^2=0,83$), zatem do danych historycznych KRN dopasowano trend liniowy, na podstawie którego oszacowano populację pacjentów w latach 2026 i 2027. Wniosek refundacyjny przedłożony został w marcu 2025 roku, co oznacza konieczność wydania decyzji refundacyjnej w przeciągu jednego roku od złożenia wniosku, zatem pierwszym rokiem analizy jest rok 2026.

Tab. 25 Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2011	6 424	dane KRN
2012	6 888	
2013	7 186	
2014	7 061	
2015	7 375	
2016	7 493	
2017	7 479	
2018	7 657	
2019	7 562	

Rok	Liczba zachorowań	Źródło
2020	7 893	Prognoza zachorowalności, nieuwzględniająca danych w latach 2020-2022 (zmniejszenie liczby diagnozowanych chorych ze względu na pandemię SARS-COV2)
2021	8 024	
2022	8 155	
2023	8 286	
2024	8 418	
2025	8 549	
2026	8 680	
2027	8 812	

KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym

Populacja pacjentów z rakiem urotelialnym uwzględnia nie tylko raka pęcherza moczowego, ale też nowotwór gruczołu krokowego, miedniczki nerkowej, moczowodu oraz innych i nieokreślonych narządów układu moczowego. Ponadto nie wszystkie przypadki nowotworu pęcherza moczowego są w typie urotelialnym – typ urotelialny to jednak zdecydowana większość, 90% wszystkich przypadków (wg Bhatt 2012). Oszacowane liczby pacjentów z urotelialnym rakiem pęcherza wyniosły odpowiednio $8\,680 \cdot 90\% = 7\,812$ i $8\,812 \cdot 90\% = 7\,931$.

Odsetek pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy

Liczbę przypadków raka urotelialnego w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy oszacowano z wykorzystaniem badań Eylert 2013 i Bhatt 2012 wg których w całej populacji raka urotelialnego, lokalizacje inne niż rak pęcherza moczowego stanowią 8,9%. Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów z rakiem urotelialnym równą $8\,575$ ($7\,812 + 7\,812/8,9\%/(1-8,9\%)$) i $8\,706$ ($7\,931 + 7\,931/8,9\%/(1-8,9\%)$) w kolejnych latach analizy.

Odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania

Według odnalezionych publikacji, odsetek pacjentów zdiagnozowanych w stadium IV może się mieścić pomiędzy 7% a 27%. Dodatkowo polskie *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii* mówią o 38% pacjentach w klasie IV (MPZ 2015). Dane te są jednak nieaktualne (lata 2010-2012) i znacząco odbiegają od informacji odnalezionych w pozostałych publikacjach. Ich uwzględnienie nie zostało dodatkowo uznane za zasadne w poprzedniej ocenie Agencji (AWA Bavencio).

Pozostałe opracowania mówiące o odsetku pacjentów diagnozowanych w IV stadium choroby pokazują niższe wartości – od publikacji Andreassen 2016 (6,9%) i Crow 2003 (8,0%) przez odsetki 18,3% w bazie SEER (publikacja Ma 2020) i 19,4% (Aly 2020) po 27,0% (Aziz 2020). W niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić środkowe, najbardziej wiarygodne dane z uwagi na dużą próbę badawczą, aktualność oraz poprzednią ocenę Agencji w AWA Bavencio (18,3% wg Ma 2020) opracowane na podstawie rejestru *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, SEER w populacji USA w analizie podstawowej.

W oszacowaniu liczby pacjentów, u których UC przyjmie postać zaawansowaną w momencie diagnozy zdecydowano wykorzystać dane SEER (Ma 2020) dotyczące odsetka występowania nowotworu w IV klasie wg AJCC w populacji pacjentów ze zdiagnozowanym UC ($10558/(119010-54641-6651)=18,3\%$) oraz współczynnik dotyczący częstości rocznych progresji lokalnie zaawansowanego UC do przerzutowego (16,9%) na podstawie publikacji Stein 2001.

Tak oszacowano łączną liczbę pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym równą $2\,753$ ($8\,572 \cdot 18,3\% + 8\,572 \cdot (1-18,3\%) \cdot 16,9\%$) i $2\,795$ ($8\,706 \cdot 18,3\% + 8\,706 \cdot (1-18,3\%) \cdot 16,9\%$) pacjentów w kolejnych latach.

Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w pierwszej linii

Następnie szacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w tej populacji na podstawie publikacji Galsky 2013 oraz danych z badania KEYNOTE-A39/EV-302 (Raport EMA), wg których ok. 70% pacjentów będzie się kwalifikowało do otrzymania terapii I linii. Liczbę pacjentów stosujących leczenie systemowe w ramach pierwszej linii leczenia oszacowano na $1\,927$ ($2\,753 \cdot 70\%$) i $1\,957$ ($2\,795 \cdot 70\%$) w kolejnych latach.

Podsumowanie oszacowań populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Krok	Parametr	I rok	II rok	Źródło
1.	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego	8 680	8 812	KRN Raporty, ekstrapolacja danych (trend liniowy)
2.	% pacjentów z typem urotelialnym	90%		Bhatt 2012
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego	7 812	7 931	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
3.	% pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	8,9%		Bhatt 2012, Eylert 2013
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym w innych lokalizacjach niż pęcherz moczowy	763	775	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym łącznie	8 575	8 706	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym UC				
4.	% pacjentów z przerzutowym UC	18,3%		rejestr SEER (Ma 2020)
	% pacjentów bez przerzutów	81,7%		rejestr SEER (Ma 2020)
	roczna progresja z laUC do mUC	16,9%		Stein 2001
	Liczba pacjentów z mUC i laUC	2 753	2 795	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
5.	% pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	70%		Galsky 2013, Raport EMA
	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1L	1 927	1 957	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

laUC – lokalnie zaawansowany rak urotelialny; mUC – przerzutowy rak urotelialny; UC – rak urotelialny; 1L – pierwsza linia.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev®) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka pembrolizumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu.

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

Tab. 27. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia raka urotelialnego w I linii	Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych.
Wnioskowane wskazanie	Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych.
Dawkowanie	Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. 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.
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 enfortumabem wedotyny, produkt leczniczy Keytruda® należy podawać po podaniu enfortumabu wedotyny, jeśli jest podawany tego samego dnia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda® jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z

	PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.
--	---

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Keytruda®.

Tab. 28. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1024/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> - w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem; - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> - 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; - 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; - w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej; - w skojarzeniu z pemetreksesem 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; - 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; - 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. *classical Hodgkin lymphoma*)

- 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. *autologous stem cell transplant*, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

- w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami;
- 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;
- w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

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

- 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 ;
- 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.

Rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*)

- w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
- w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
- 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.

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

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*)

- w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

	- o leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - o leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. Nowotwory inne niż rak jelita grubego • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: - o 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; - o nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żółtka, 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 przetyku • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żółdkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>) • 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; • 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. Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>) • 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 • 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 żółtka lub połączenia żółdkowo-przetykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>) • 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-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; - 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-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</u> - 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.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

W przypadku, gdy pembrolizumab jest podawany w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL enfortumabu wedotyny.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono u 564 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu.

Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny i dłuższy czas trwania leczenia skojarzonego.

Działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących pembrolizumab lub enfortumab wedotyny w monoterapii. Częstość występowania wysypki plamisto-grudkowej wynosiła 36% wszystkich stopni (10% stopni 3-4) i była większa niż zaobserwowano podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii.

Ogólnie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, szczególnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 56,3% i 35,3%) oraz zdarzeń ≥ 3 . stopnia (odpowiednio 80,3% i 64,2%), podobnie do obserwowanych w przypadku zastosowania chemioterapii jako komparatora.

3.2 Charakterystyka enfortumabu wedotyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące enfortumabu wedotyny.

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

Tab. 29. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 20 mg, 05909991487430; 30 mg, 05909991487447.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FX13
Substancja czynna	enfortumab wedotyny
Wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia raka urotelialnego w I linii	Enfortumab wedotyny 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.
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny. 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.
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).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>Antibody Drug Conjugate</i> , ADC) ukierunkowany na nektynę4, 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-nektyna4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę oraz immunogenną śmierć komórki. MMAE uwalniana z komórek, na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki. Skojarzenie enfortumabu wedotyny z inhibitorami PD-1 powoduje zwiększoną aktywność przeciwnowotworową spójną z komplementarnymi mechanizmami działania indukowanej przez MMAE cytotoksyczności komórkowej oraz indukcją immunogennej śmierci komórki oraz wzmożenie aktywności układu odpornościowego poprzez hamowanie PD-1.

3.2.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Padcev®.

Tab. 30. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 2022 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/21/1615/001-2.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
-------------------------------	--

3.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.2.3 Przedawkowanie

Nie ma znanego antidotum w przypadku przedawkowania enfortumabu wedotyny. W razie przedawkowania należy uważnie monitorować pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, uwzględniając okresy półtrwania 3,6 dnia (ADC) oraz 2,6 dnia (MMAE).

3.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano u 564 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny wynoszącą 1,25 mg/kg mc. w skojarzeniu z pembrolizumabem w jednym badaniu fazy II (EV-103) oraz jednym badaniu fazy III (EV-302) (patrz Tab. 31). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 9,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 34,4 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem były neuropatia obwodowa czuciowa (53,4%), świąd (41,1%), zmęczenie (40,4%), biegunka (39,2%), łysienie (38,5%), wysypka plamisto-grudkowa (36%), zmniejszona masa ciała (36%), zmniejszony apetyt (33,9%), nudności (28,4%), niedokrwistość (25,7%), zaburzenia smaku (24,3%), suchość skóry (18,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (16,8%), hiperglikemia (16,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (15,4%), zespół suchego oka (14,4%), wymioty (13,3%), wysypka plamista (11,3%), niedoczynność tarczycy (10,5%) i neutropenia (10,1%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były biegunka (3%) i nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,3%). Trzydzieści sześć procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do odstawienia były neuropatia obwodowa czuciowa (12,2%) i wysypka plamisto-grudkowa (2%).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 72% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerwania podawania dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (17%), wysypka plamisto-grudkowa (6,9%), biegunka (4,8%), zmęczenie (3,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc

(3,7%), hiperglikemia (3,4%), neutropenia (3,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3%), świąd (2,3%) i niedokrwistość (2%).

Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 42,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (9,9%), wysypka plamisto-grudkowa (6,4%), zmęczenie (3,2%), biegunka (2,3%) i neutropenia (2,1%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem lub zgłaszane po wprowadzeniu enfortumabu wedotyny do obrotu wymieniono w tym punkcie według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 31. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość
Nieznana ¹	neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiperglikemia, zmniejszony apetyt
Nieznana ¹	cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
Często	neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
Niezbyt często	neurotoksyczność, zaburzenia czucia, miastenia rzekomoporaźna, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, uczucie pieczenia skóry
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zespół suchego oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD ²
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	łysienie, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry, wysypka plamista

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Często	wysypka, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermatoma pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry
Niezbyt często	wykwit polekowy, uogólnione złuszczące zapalenie skóry, wysypka złuszcząca, pemfigoid, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy
Nieznana ¹	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	zapalenie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie
Często	wynaczynienie w miejscu wlewu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała
Często	lipaza podwyższona
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	reakcje związane z wlewem

1. Na podstawie danych zgromadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu. 2. Obejmuje: zespół ostrej niewydolności oddechowej, autoimmunologiczną chorobę płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższową chorobę płuc, zmętnienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, toksyczność płucną i sarkoidozę.

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Łącznie 490 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny po podawaniu enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem; 24 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności ADA w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 466), łącznie 14 (3%) było później dodatnich. Częstość występowania przeciwciał przeciwko enfortumabowi wedotyny wywołanych leczeniem była spójna z oceną po podawaniu enfortumabu wedotyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, u których potwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Padcev, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących możliwego wpływu immunogenności na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę produktu.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem reakcje skórne wystąpiły u 70% (392) spośród 564 pacjentów, a większość tych reakcji skórnych obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą oraz wysypkę grudkową. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) reakcje skórne wystąpiły u 17% (97) pacjentów (stopnia 3.: 16%, stopnia 4.: 1%). Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 1,7 miesiąca

(zakres: od 0,1 do 17,2 miesiąca). Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i którzy mieli dane dotyczące ustąpienia (N = 391), u 59% objawy ustąpiły całkowicie, u 30% uzyskano częściową poprawę, a u 10% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 41% pacjentów z resztkowymi reakcjami skórnymi w momencie ostatniej oceny 27% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 58 (10,3%), spośród 564 pacjentów. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 20 pacjentów (stopnia 3.: 3,0 %, stopnia 4.: 0,5%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziło do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny u 2,1% pacjentów. U dwóch pacjentów nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD zakończyło się zgonem. Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 4 miesiące (zakres: od 0,3 do 26,2 miesiąca).

3.3 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.3.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce

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

Dodatkowo pembrolizumab umieszczony jest na wykazie leków niefinansowanych w ramach RDTL w leczeniu raka urotelialnego, co wynika z negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia dla wskazania wynikającego z badania KEYNOTE-045. Wnioskodawca w 2018 roku przedłożył wniosek refundacyjny dla leczenia pembrolizumabem chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie (badanie KEYNOTE-045). Postępowanie refundacyjne zostało zakończone negatywną decyzją Ministra Zdrowia i od grudnia 2021 roku pembrolizumab został umieszczony na liście leków niepodlegających finansowaniu w ramach RDTL w kontekście wszystkich wskazań dotyczących raka urotelialnego (co obejmuje badania KEYNOTE-A39/EV-302, KEYNOTE-045 i KEYNOTE-052). Tym samym umieszczenie leku na liście jest szersze i bardziej konserwatywnie ujęte, niż wynikałoby to z obowiązujących przepisów (Komunikat MZ 2023), przez co terapia pembrolizumabem nie jest obecnie dostępna w leczeniu raka urotelialnego w ramach systemowej refundacji, jak i w ramach RDTL.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r (Obwieszczenie MZ), preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w 9 programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)”;

- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10:C15-C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)”;
- B.148 „Leczenie na chorych raka endometrium (ICD-10: C54)”
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10:C53)”.

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

3.3.2 Wnioskowane warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), którego szczegóły opisano w rozdz. 3.3.3.

Tab. 32. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	13 039,48 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie (0,00 PLN)
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	tak

Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Kryteria ogólne:</u> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian możliwych do oceny według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1.; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG w przypadku awelumabu, niwolumabu, pembrolizumabu w monoterapii* i enfortumabu wedotyny lub 0-2 według kryteriów ECOG w

	przypadku pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; 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. <u>Kryteria szczegółowe dotyczące pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny:</u> 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby na etapie lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym; 3) brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych; 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia.
Określenie czasu leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.
Kryteria wyłączenia z programu	<u>Kryteria ogólne w programie:</u> 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, enfortumabem wedotyną, pembrolizumabem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z 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 lub do stopnia 3-4 w przypadku terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; 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) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni - dotyczy terapii pembrolizumabem; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) okres ciąży lub karmienia piersią; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	Terapia skojarzona pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny: • Dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; • Dawka enfortumabu wedotyny: 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. 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.
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	<u>Ogólne badania przy kwalifikacji:</u> 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>, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny</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) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii 14) badanie ogólne moczu - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii; 15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 16) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej i miednicy; 17) RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 18) 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); 19) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 20) elektrokardiogram (EKG); 21) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności 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. 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. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny</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>, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny</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.
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);

	2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 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).
Inne	-

*wskazanie obecnie procedowane w osobnym procesie refundacyjnym.

3.3.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Keytruda® ze środków publicznych w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev®) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) dla pembrolizumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

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

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu pembrolizumabu (Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol 4 ml) przyjęto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ na poziomie 14 082,64 PLN (cena zbytu netto: 13 039,48 PLN). Cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą⁵) przyjęto na poziomie 14 927,60 PLN (Obwieszczenie MZ).

Tab. 34. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	13 039,48	14 082,64	14 927,60	0,00	14 927,60

*VAT 8%;** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

⁵ w związku ze zmianą marży hurtowej zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 35. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml					

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

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

3.3.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2019 roku do dnia 12 marca 2025 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 32 razy (17 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 15 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL), cztery z ocenianych wskazań dotyczyły raka urotelialnego.

W dwóch wnioskach oceniano pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Zarówno Rada Przejrzystości oraz Prezes uznali produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) za skuteczny lek w leczeniu raka urotelialnego.

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

nerkowej (ICD-10: C65) - po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Obie opinie - Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji wskazują na zasadność finansowania pembrolizumabu w leczeniu uogólnionego raka urotelialnego pęcherza moczowego w ramach RDTL. Rada Przejrzystości podkreśla statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu do chemioterapii. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji również podkreśla korzyści z zastosowania pembrolizumabu, szczególnie w kontekście wytycznych klinicznych i wyników badań, które wskazują na znaczące korzyści w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka urotelialnego pembrolizumabem (Keytruda®) przedstawiono w Tab. 36.

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

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego substancjami innymi niż pembrolizumab

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

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®) przedstawiono w Tab. 37.

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

Tab. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Finansowanie w ramach program lekowego			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku Rekomendacja nr 12/2025 z dnia 31 stycznia 2025 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne włączenie do programu lekowego pacjentów w klasie czynnościowej ECOG 2. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji: - większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z komparatorami potwierdzona w RCT; - pozytywne warunkowe (SMC 2018, CADTH 2018, NCPE 2019) oraz pozytywne (PHARMAC 2019, HAS 2018, PBAC 2018) rekomendacje refundacyjne; - jednoznacznie pozytywne opinie ekspertów klinicznych;	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), po spełnieniu dodatkowego warunku objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-045 pembrolizumab wykazał wyraźną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu do chemioterapii (mediana przeżycia wynosiła PEMB 10,1 miesiąca vs CT 7,2 miesiąca dla okresu obserwacji 62,9 miesiąca). Analiza jakości życia wskazała, że pacjenci leczeni PEMB utrzymywali stabilność stanu zdrowia, natomiast w grupie chemioterapii odnotowano pogorszenie wyników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w przeżyciu wolnym od progresji. Dodatkowo porównanie leczenia pembrolizumabem z chemioterapią wykazało korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem. Wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej są zróżnicowane. Badanie Dang 2022 wykazało medianę przeżycia, tj. 7,3 miesiąca (78 pacjentów) oraz

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		akceptowalne koszty dla budżetu (terapia jest kosztowo użyteczna); brak danych na skuteczność w klasie czynnościowej ECOG 2.	zadowalający wskaźnik odpowiedzi obiektywnej wynoszący 35,9%. Z kolei w badaniu Swami 2021, które porównywało pembrolizumab (196 pacjentów) z innymi terapiami (tj. atezolizumabem [299 pacjentów] i niwolumabem [114 pacjentów]), nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym. Natomiast badanie Rizzo 2024 wykazało, że pacjenci z ECOG 0-1 uzyskali znacząco lepsze wyniki, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do pacjentów z gorszym stanem ogólnym (ECOG 2).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r. Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.	
Finansowanie w ramach RDTL			
Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r. Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT	Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL	<u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. <u>Uzasadnienie opinii:</u> Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.	<u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <u>Uzasadnienie opinii:</u> Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r. Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL	<u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). <u>Uzasadnienie opinii:</u> Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia	<u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii:</u> Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu

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

Tab. 37 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®)

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Awelumab (Bavencio®)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 r. Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r.	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do <i>[fragment zażółcony]</i> <u>Uzasadnienie:</u> W odnalezionym badaniu JAVELIN Bladder 100 wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, <i>[fragment zażółcony]</i> na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych. W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją JAVELIN Bladder 100, w którym skuteczność awelumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC) była porównywana ze stosowaniem samego BSC. W ramieniu interwencji zaobserwowano wyższą medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,1 miesiąca względem komparatora (21,4 vs 14,3 miesiąca).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.	Odnotowano również różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>). Mediana PFS, w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 vs 2,1 miesiąca w ramieniu BSC 2,1. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiące i 1,9 miesiąca. Należy jednak wskazać, że w porównaniu AWE+BSC względem BSC zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym AEs ogółem (98% vs 78%) oraz AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 (47% vs 25%).
Niwolumab (Opdivo®)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r. Rekomendacja nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r.	Rak urotelialny naciekający mięśniówkę (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy włączono 1 badanie RCT CheckMate 274, w którym wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko nawrotu choroby (o 45%) w grupie NIVO w porównaniu z PLC. Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6 m-ch, wynosił 74,5% w grupie NIVO i 55,7% w grupie PLC, natomiast po 12 m-ch odsetek ten wyniósł odpowiednio: 67% oraz 46%.	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, pod warunkiem ograniczenia wskazania do populacji pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie, weryfikacji efektywności praktycznej oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu w uzupełniającym leczeniu raka urotelialnego, w subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$, jest skuteczniejsze niż placebo w zakresie ryzyka nawrotu choroby (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu randomizowanym CheckMate 274, którego czas okresu obserwacji w momencie odcięcia danych nie był wystarczający do uzyskania dojrzałych wyników dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem i stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem). W związku z niepewnym efektem zdrowotnym zasadnym jest zawężenie populacji docelowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r. Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r.	Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:c67) <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: Tafuri 2020 i Zhang 2020. Mediana przeżycia całkowitego w grupie stosującej niwolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0*2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił 19,6-24,4 (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2 (atezolizumab).	<u>Stanowisko:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki przeglądów systematycznych wskazują na podobną efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab). Wyniki badań włączonych do opracowań Tafuri 2020 oraz Zhang 2020 wskazują, że pacjenci stosujący niwolumab osiągają przeżycie całkowite wynoszące od 8,7 do 9,7 miesiąca (mediana). Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła w badaniach dla niwolumabu od 2,0-2,8 miesiąca. Populacja włączona do badań była szersza niż wnioskowana i uwzględniała pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		Ponadto zdaniem CHMP, relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest pozytywna.	lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z urotelialnym BC.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018r.	Nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny, w ramach programu lekowego. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli terapią opartą na pochodnych platyny.	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produktu nie znajduje uzasadnienia.

3.3.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 12.03.2025 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://awttc.nhs.wales>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>;
- Dania - <https://medicinraadet.dk/>;
- Finlandia - <https://fimea.fi/sv/framsida>.

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano pięć Agencji HTA lub instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych lub analiz klinicznych i ekonomicznych dla terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Do stycznia 2025 r. opublikowano 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2024, PBAC 2024, CADTH 2024, Medicinrådet 2024; Tab. 38).

Francuska komisja uznana, że rak urotelialny stanowi ciężką i wyniszczającą chorobę, która prowadzi do powikłań znacznie pogarszających jakość życia pacjentów. Zaznaczono również, że terapie zalecane obecnie u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynach nie mają zadowalających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (HAS 2024).

Agencje australijska PBAC 2024, kanadyjska CADTH 2024, duńska Medicinrådet 2024 oraz niemiecki instytut IQWiG 2024 wskazują, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny poprawia skuteczność leczenia i przynosi korzyść w postaci

wydłużenia życia w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku
SMC 2024	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku (zalecana pełna ocena HTA)
HAS 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	HAS rekomenduje dopuszczenie w ramach wczesnego dostępu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu. Komisja uznała, że rak urotelialny stanowi ciężka i wyniszczającą chorobę, która prowadzi do powikłań znacznie pogarszających jakość życia pacjentów. Ponadto, komisja zaznaczyła, że terapie zalecane obecnie u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii opartej na platynach nie mają zadowalających danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2025	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku
IQWiG 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	IQWiG wskazuje na dodatkową korzyść dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną i karboplatiną (a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem).
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS (PBAC 2024)	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	PBAC rekomenduje finansowanie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem. Komisja uważa, że stosowanie PEV zapewni u niektórych chorych znaczną poprawę skuteczności leczenia w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie i gemcytabiną.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	CADTH rekomenduje finansowanie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem pod warunkiem obniżenia ceny ze względu na brak efektywności kosztowej. Dowody kliniczne wskazują na poprawę przeżycia w przypadku stosowania PEV w porównaniu ze standardową chemioterapią. Stosowanie PEV wiązało się z dobrą odpowiedzią na leczenie.
SBU (TLV 2025)	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku
FHI (NYE 2024)	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku
Medicinrådet 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	Rekomendacja pozytywna dotycząca stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny. Rada ds. Leków ocenia, że enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wydłuża życie pacjentów w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie. W przypadku obu metod leczenia istnieje ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, chociaż ich rodzaj jest inny.
FIMEA 2024	pierwsza linia leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami	W toku

3.3.6 Refundowane technologie medyczne

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

- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;

- ifosfamid;
- irynotekan (bez C65, C66 i C68);
- karboplatyna;
- metotreksat (bez C65 i C68);
- paklitaksel (bez C65, C66 i C68);
- winkrystyna;
- winorelbina;
- temozolomid.

Tab. 39. Technologie medyczne refundowane w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii (Obwieszczenie MZ).

ICD-10	Rozpoznanie	Chemioterapia
C67	Pęcherz moczowy	KARBOPLATYNA CISPLATYNA CYKLOFOSFAMID DAKARBAZYNA DOKSORUBICYNA ETOPOZYD GEMCYTABINA IFOSFAMID IRYNOTEKAN METOTREKSAT PAKLITAKSEL WINKRYSTYNA WINORELBINA TEMZOLOMID (u dzieci do 18 roku życia)
C66	Moczowód	KARBOPLATYNA CISPLATYNA CYKLOFOSFAMID DAKARBAZYNA DOKSORUBICYNA ETOPOZYD GEMCYTABINA IFOSFAMID METOTREKSAT WINKRYSTYNA WINORELBINA TEMZOLOMID (u dzieci do 18 roku życia)
C65	Miedniczka nerkowa	KARBOPLATYNA CISPLATYNA CYKLOFOSFAMID DAKARBAZYNA DOKSORUBICYNA ETOPOZYD

ICD-10	Rozpoznanie	Chemioterapia
		GEMCYTABINA (w przypadku nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym) IFOSFAMID WINKRYSTYNA WINORELBINA TEMZOLOMID (u dzieci do 18 roku życia)
C68	Cewka moczowa*	KARBOPLATYNA CISPLATYNA CYKLOFOSFAMID DAKARBAZYNA DOKSORUBICyna ETOPOZYD GEMCYTABINA IFOSFAMID WINKRYSTYNA WINORELBINA TEMZOLOMID (u dzieci do 18 roku życia)

*nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów moczowych.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w leczeniu raka urotelialnego dostępny jest program lekowy B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, w którym finansuje się leczenie następującymi substancjami:

- awelumabem, który stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
- niwolumabem, stosowanym 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;
- enfortumabem wedotyny, stosowanym w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Docetaksel jest opcją nierefundowaną w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, jest finansowany w ramach świadczeń szpitalnych finansowanych w ramach JGP(AWA Opdivo 2018, Statystyki NFZ).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka miedniczki nerkowej, raka moczowodu, raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej (innych i nieokreślonych narządów moczowych) wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 8.2.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla pembrolizumabu w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym o wskazanie: „pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami”.

Wytyczne praktyki klinicznej

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne są spójne - zalecają stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, jako leczenie preferowane (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, NCI BC, AHS 2024).

Poza pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2025, EAU 2024, ESMO 2024, NCCN 2025, AHS 2024) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (głównie pęcherza moczowego) zalecają stosowanie:

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

Wytyczne amerykańskie (NCCN 2025) uwzględniają możliwość zastosowania innych terapii w wyjątkowych okolicznościach, a więc nie stanowią one standardu postępowania u wszystkich pacjentów z rakiem urotelialnym. Wytyczne europejskie (EAU 2024) wskazują na możliwość zastosowania atezolizumab lub pembrolizumab u pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny, z dodatnim statusem PD-L1, przy czym inhibitory punktu kontrolnego w monoterapii mają ograniczoną rolę w zaawansowanej chorobie pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane (ESMO 2024).

Terapie kontrolne w badaniach klinicznych

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii opartej na platynach (**gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną**). W ramieniu kontrolnych pacjenci bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii mogli otrzymać terapię podtrzymującą, w tym **awelumab**.

Agencje regulatorowe nie miały wątpliwości w momencie rejestracji ww. terapii co do poprawności wyboru zastosowanych terapii w grupach kontrolnych, tj. **gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną**.

Terapie refundowane w Polsce

Terapiami, które zostały jednocześnie wskazane (oprócz preferowanej terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny) przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne i stanowiły terapie kontrolne w badaniu klinicznym są **gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną** (z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej **awelumabem** u pacjentów bez progresji choroby). Wytyczne praktyki klinicznej wskazują dodatkowo na terapię niwolumabem w połączeniu z cisplatyną i gemcytabiną.

Gemcytabina, cisplatyna i karboplatyna są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (ICD-10: C67), miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), moczowodu (ICD-10: C66) oraz innych i nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10: C68) w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) i są wydawane pacjentowi bezpłatnie (Obwieszczenie MZ).

Awelumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) u pacjentów z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (Obwieszczenie MZ).

Monoterapia za pomocą pembrolizumabu lub atezolizumabu, jak również terapia skojarzona niwolumabem i chemioterapią (gemcytabina i cisplatyna) nie są refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej, jako komparatory dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. **gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną**, a następnie terapię podtrzymującą **awelumabem** u pacjentów bez progresji choroby.

Należy jednak zaznaczyć, że komparatorem dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest chemioterapia oparta na związkach platyny, a uwzględnienie terapii podtrzymującej na kolejnym etapie u pacjentów bez progresji choroby po chemioterapii ma na celu odzwierciedlenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce. Sama terapia awelumabem nie stanowi odpowiedniej technologii alternatywnej, gdyż jest to terapia podtrzymująca, stosowana po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej

o pochodne platyny, u chorych którzy wykazali minimum stabilizację choroby (zatem u chorych którzy przebyli już 4-6 tygodniowy kurs chemioterapii i zostali wyselekcjonowani do terapii awelumabem ze względu na odpowiedź na chemioterapię).

Moment decyzyjny i jednocześnie moment randomizacji w badaniu klinicznym JAVELIN Bladder 100 (oceniającym skuteczności i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem) obejmowały stan po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii i dotyczą jedynie chorych z co najmniej stabilną chorobą (tj. bez progresji). W momencie rozpoczęcia terapii pierwszej linii od chemioterapii nie można przewidzieć jak chory zareaguje na chemioterapię, a więc finalnie nie wiadomo również, czy otrzyma terapię podtrzymującą awelumabem czy też nie.

W związku z powyższym, nie można porównywać chorych, którzy rozpoczynają terapię choroby przerzutowej od 1 linii PEV z chorymi, którzy ukończyli chemioterapię, a następnie wykazali na nią dobrą odpowiedź (minimum stabilizację choroby) i otrzymują awelumab - byłoby to porównywanie wszystkich chorych leczonych w 1 linii z wysoce wyselekcjonowaną (i lepiej rokującą) grupą leczoną awelumabem.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
gemcytabina + cisplatyna ± terapia podtrzymująca awelumabem	Opcje stosowane w aktualnej praktyce klinicznej. Opcje rekomendowane przez wytyczne kliniczne. Opcje finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu C (chemioterapia) oraz katalogu B (terapia podtrzymująca awelumabem).
gemcytabina + karboplatyna ± terapia podtrzymująca awelumabem	Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące chemioterapię opartą na platynach z pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

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

4.2 Charakterystyka gemcytabiny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Gemsol® (Gemsol ChPL).⁶

Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Gemsol®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml. Produkt Gemsol dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach:
---	--

⁶ Wg raportu refundacyjnego za styczeń-październik 2024 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Gemsol była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną gemcytabina (największy udział w ramach grupy limitowej).

	• 1 fiol. 5 ml, 05909990870998; • 5 fiol. 5 ml, 05909990871001; • 10 fiol. 5 ml, 05909990871025; • 1 fiol. 25 ml, 05909990871032; • 1 fiol. 50 ml, 05909990871049.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyn. Kod ATC: L01BC05.
Substancja czynna	gemcytabina
Dawkowanie	<u>Rak pęcherza moczowego -terapia skojarzona</u> Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1000 mg/m² pc., podawana w 30-minutowej infuzji. Dawkę tę należy podawać w 1., 8. i 15. Dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z cisplatyną. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m² pc. Podaje się w 1. Dniu cyklu po infuzji gemcytabiny lub w 2. Dniu każdego 28-dniowego cyklu. Ten czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności odczuwanej przez pacjenta można zastosować zmniejszenie dawkowania w każdym cyklu lub podczas trwania cyklu.
Droga podania	Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas infuzji i może być podawana ambulatoryjnie. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Gemsol musi zostać rozcieńczony przed podaniem. Zaleca się podawanie produktu do dużej żyły, aby zapobiec uszkodzeniu naczynia krwionośnego i wynaczynienia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie gemcytabiny wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dFdCDP i dFdCTP). Pierwszy (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia). Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dFdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza.

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny gemcytabiny.

Tab. 42. Status rejestracyjny gemcytabiny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2017 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr 18280.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii. Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu choroby. Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadjuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach Austria

bd - brak danych

4.2.2 Przeciwwskazania

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

4.2.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak 5700 mg/m² pc. Były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem

możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie podtrzymujące.

4.2.4 Działania niepożądane

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

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

Dane z badań klinicznych

Częstość działań niepożądanych jest definiowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 43. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia
Częstość nieznana	posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	leukopenia (neutropenia 3. Stopnia u 19,3%; 4. Stopnia u 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle lekkie do umiarkowanego i dotyczy przeważnie granulocytów małopłytkowość, niedokrwistość
Często	gorączka neutropeniczna
Bardzo rzadko	trombocytoza, mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, bezsenność, senność
Niezbyt często	udar naczyniowy mózgu
Bardzo rzadko	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Niezbyt często	zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe), niewydolność serca
Rzadko	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	niedociśnienie tętnicze, kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel
Bardzo rzadko	zespół przeziąkania włósniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia
Często	kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często	śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli - zazwyczaj lekki i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego
Rzadko	obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności
Często	biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie
Bardzo rzadko	niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej
Często	zwiększone stężenie bilirubiny
Niezbyt często	ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon
Rzadko	zwiększona aktywność γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	alergiczna wysypka skórna, często ze świądem, łysienie
Często	świąd, pocenie się
Rzadko	ciężkie reakcje skórne, w tym zmiany złuszczone i pęcherzowe, owrzodzenie, powstawanie pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczenie naskórka
Bardzo rzadko	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Częstość nieznana	rzekome zapalenie tkanki łącznej, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	krwiomocz, łagodny białkomocz
Niezbyt często	niewydolność nerek, zespół hemolityczno-nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	objawy grypopodobne - do najczęściej opisywanych należą: gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Opisywano również kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, pocenie się i trudności ze snem; obrzęki/obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj przemija po przerwaniu leczenia
Często	gorączka, osłabienie, dreszcze
Rzadko	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie lekkie

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Rzadko	uszkodzenia popromienne, nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone raka pęcherz moczowego

Tab. 44. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. u pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną (N=200).

	Stopień 3.	Stopień 4.
Badania laboratoryjne		
Niedokrwistość	47 (24)	7 (4)
Małopłytkowość	57 (29)	57 (29)
Inne działania niepożądane, poza stwierdzonymi w badaniach laboratoryjnych		
Nudności i wymioty	44 (22)	0 (0)
Biegunka	6 (3)	0 (0)
Zakażenie	4 (2)	1 (1)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	2 (1)	0 (0)

4.3 Charakterystyka cisplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Cisplatin-Ebewe® (Cisplatin-Ebewe ChPL).⁷

Tab. 45. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml. Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 10 ml, 05909990958481; • 1 fiol. 20 ml, 05909990958498; • 1 fiol. 50 ml, 05909990958504; • 1 fiol. 100 ml, 05909990958535.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej.

⁷ Wg raportu refundacyjnego za styczeń-październik 2024 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

	Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozy.

4.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 46. Status rejestracyjny cisplatyny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.03.2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2017 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr 19903.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria

bd - brak danych

4.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły

reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.

- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

4.3.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

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

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

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

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

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

4.3.4 Działania niepożądane

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

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

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są

zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 47. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica
Częstość nieznana	zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego¹	
Bardzo często	niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	ostra białaczka ²
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiponatremia
Niezbyt często	hipomagnezemia
Rzadko	hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	odwodnienie, hipokaliemia ³ , hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyčka
Zaburzenia układu nerwowego⁴	
Rzadko	drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii) ⁵
Częstość nieznana	incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka⁶	
Częstość nieznana	niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika⁷	
Niezbyt często	ototoksyczność
Częstość nieznana	szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (©. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze ⁸
Bardzo rzadko	zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe⁹	
Często	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka ¹⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych¹¹	
Częstość nieznana	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka
Częstość nieznana	astenia, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

1. U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów ($<1,5 \times 10^9/l$ u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni ($<50 \times 10^9/l$ u $<10\%$ pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych

wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia.

2. Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta.

3. Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów.

4. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia).

5. Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.

6. Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.

7. Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce 50 mg/m^2 pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.

8. Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego może wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii.

9. Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były wiązane z chemioterapią zawierającą cisplatynę.

10. Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. i 4. Godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu.

11. Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej ($20 - < 50 \text{ mg/m}^2$). Podanie pojedynczej dużej dawki ($50-120 \text{ mg/m}^2$) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny 50 mg/m^2 .

Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynniki sprzyjającymi nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

4.4 Charakterystyka karboplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Lecznicznych (Rejestr PL) dla produktu Carboplatin-Ebewe® (Carboplatin-Ebewe ChPL).⁸

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

Tab. 48. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Carboplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml. Produkt Carboplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 15 ml, 05909990450015; • 1 fiol. 15 ml, 05909990450022; • 1 fiol. 45 ml, 05909990450039; • 1 fiol. 60 ml, 05909990662753; • 1 fiol. 100 ml, 05909990662760.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę. Kod ATC: L01XA02
Substancja czynna	karboplatyna
Dawkowanie	Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m ² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ . Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkach zależnych od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.
Droga podania	Tylko do podawania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skraccającemu nić DNA”.

4.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karboplatyny.

Tab. 49. Status rejestracyjny karboplatyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2013 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4500.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne. Drobnokomórkowy rak płuc.
Status leku sierocego	bd

Warunki dopuszczenia do obrotu	bd
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria

bd - brak danych

4.4.2 Przeciwwskazania

Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę;
- z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min); chyba że w ocenie lekarza i pacjenta oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko;
- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku;
- z krwawiącymi guzami;
- otrzymujących jednocześnie szczepienie przeciwko żółtej febrze;
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- z zaburzeniami słuchu.

4.4.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania karboplatyny.

Spodziewane powikłania przedawkowania mogą być związane z mielosupresją oraz z zaburzeniem czynności wątroby, nerek i słuchu. Stosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku.

4.4.4 Działania niepożądane

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych opiera się na danych z bazy obejmującej 1 893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii oraz danych z okresu po wprowadzeniu karboplatyny do obrotu.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następujące określenia częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 50. Działania niepożądane występujące u chorych stosujących karboplatynę.

Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia*

Częstość	Działanie niepożądane
Częstość nieznana	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
Często	krwotok*
Częstość nieznana	zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
Częstość nieznana	udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	ototoksyczność
Zaburzenia serca	
Często	zaburzenia układu krążenia*
Częstość nieznana	niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	zator*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności, ból brzucha
Często	biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych
Częstość nieznana	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	łysienie, zaburzenia skóry
Częstość nieznana	pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	osłabienie
Częstość nieznana	martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	

Częstość	Działanie niepożądane
Bardzo często	zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

*Prowadzące do zgonu u mniej niż 1% pacjentów. Prowadzące do zgonu zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmują łącznie niewydolność serca, zator i udar naczyniowy mózgu.

4.5 Charakterystyka awelumabu

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

Tab. 51. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - awelumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Bavencio®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 04054839462153.
Kod ATC i nazwa grupy	Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FF04.
Substancja czynna	awelumab
Wskazanie dotyczące raka urotelialnego	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. <i>urothelial carcinoma</i> , UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie. Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. <u>Premedykacja</u> Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.
Droga podania	Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylnej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

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

4.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny awelumabu.

Tab. 52. Status rejestracyjny awelumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/17/1214/001.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. <i>Merkel cell carcinoma</i> , MCC). Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. <i>renal cell carcinoma</i> , RCC).
Status leku sierociego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia

4.5.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.5.3 Przedawkowanie

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

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

4.5.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją (15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%).

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tab. 53. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	niedokrwistość
Często	limfopenia, małopłytkowość
Niezbyt często	eozynofilia [^]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy, sarkoidoza ^{**}
Rzadko	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*
Rzadko	ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu

Częstość	Działania niepożądane
Często	hiponatremia
Niezbyt często	hiperglikemia*
Rzadko	cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	miastenia†, zespół miasteniczny†
Rzadko	zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*
Zaburzenia oka	
Rzadko	zapalenie błony naczyniowej oka*
Zaburzenia serca	
Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel, duszność
Często	zapalenie płuc*
Rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*
Rzadko	zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*
Rzadko	ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*
Niezbyt często	egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*
Rzadko	rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczone zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	ból pleców, ból stawów
Często	ból mięśni
Niezbyt często	zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*
Rzadko	zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	niewydolność nerek*, zapalenie nerek*

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Często	osłabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Rzadko	zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*
Rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

* Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie; ** Sarkoidozę obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny; † Działania niepożądane wystąpiły u około 4 000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą. ^ Reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej dlatego częstość jest oszacowana.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

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

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

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

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

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

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

U 0,6% (13/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

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

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

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

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

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

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

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

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - zaburzenia czynności tarczycy

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

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

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

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. Stopnia.

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

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

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego - cukrzyca typu 1

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

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

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

Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

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

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

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

pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

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

Immunogenność

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

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; EMA 2017). Wytyczne EMA wskazują, że przedłużone przeżycie wolne od progresji lub przeżycie wolne od choroby (PFS/DFS) jest w większości przypadków uważane za istotne miary korzyści

dla pacjentów, ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją (EMA 2017).

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

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

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

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 54. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna.

7 Wskazanie refundacyjne, a wskazania rejestracyjne leków

Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu (Keytruda ChPL).

Odrębne wskazania rejestracyjne - odrębne procesy rejestracyjne

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (Keytruda ChPL). Jest to wskazanie zgodne z wskazaniem rejestracyjnym leku Keytruda w Stanach Zjednoczonych (FDA Keytruda).

Natomiast enfortumab wedotyny (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 (Padcev ChPL). Jest to wskazanie zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego w Stanach Zjednoczonych (FDA Padcev).

Brzmienie wskazania ocenianego pod kątem rejestracji jest proponowane do EMA przez podmiot odpowiedzialny, a procesy rejestracyjne dwóch leków przebiegające na podstawie wspólnego badania klinicznego toczą się odrębnie.

EMA przychyliła się do obu wniosków (zarówno firmy MSD jak i firmy Astellas), co skutkuje nieco innym brzmieniem wskazania obu leków.

Należy jednak zaznaczyć, że dla leku Keytruda EMA oceniała stosunek korzyści do ryzyka jako **pozytywny niezależnie od możliwości zastosowania chemioterapii opartej o platynę**. Dane kliniczne dla leku Padcev II-13 i leku Keytruda II-150 były identyczne, w związku z tym **EMA zarekomendowała uwspólnianie brzmienia wskazania rejestracyjnego dla obu leków**, ale procedura harmonizacja nie jest wymagana tak długo jak ocena korzyści do ryzyka pozostaje pozytywna. Nie jest zatem pewne, czy kiedykolwiek oba brzmienia wskazań zostaną ujednolicone.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wskazanie rejestracyjne dla leku Keytruda jest **zgodne z wytycznymi ESMO/EAU z 2024 roku** (ESMO 2024, EAU 2024), które rekomendowały terapię skojarzoną pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny (jeszcze przed rejestracją wnioskowanego wskazania dla obu leków) **niezależnie od możliwości otrzymania chemioterapii opartej o platynę**.

Wskazanie to odpowiada także wytycznym NCCN z 2025 roku (NCCN 2025), które rekomendują terapię skojarzoną pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny niezależnie od możliwości zastosowania cisplatyny.

Wskazane rejestracyjne dla leku Padcev jest zatem zawężone w stosunku do europejskich (ESMO/EAU) i amerykańskich (NCCN) wytycznych klinicznych.

Kwalifikowalność do chemioterapii opartej o platyny jako szerokie kryterium

Podstawą rejestracji terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami było badanie KEYNOTE-A39/EV-302, tj. badanie kliniczne III fazy z randomizacją i grupą kontrolną, która otrzymywała dotychczasowy standard terapii zalecany przez krajowe i międzynarodowe wytyczne kliniczne, czyli chemioterapię opartą o platyny (dopuszczalna była zarówno cisplatyna jak i karboplatyna), która była kontynuowana do maksymalnie 6 cykli.

Kryterium kwalifikowalności do platyn zostało zaproponowane w badaniu celem zapewnienia, że każdy chory włączony do badania do grupy kontrolnej będzie miał szansę na otrzymanie dotychczasowego standardu terapii obowiązującego na całym świecie i zgodnego z wytycznymi klinicznymi w zakresie 1 linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego - czyli chemioterapii opartej o platyny.

Kryterium określające brak możliwości zastosowania cisplatyny (i jednocześnie kwalifikowanie do leczenia karboplatyną) określono w protokole jako spełnienie minimum jednego z poniższych kryteriów:

- stan sprawności nerek określony GFR <60 ml/min ale ≥ 30 ml/min (mierzony wzorem Cockcrofta-Gaulta, w 24-godz. zbiorce moczu) przy czym:
 - chorzy z GFR ≥ 50 ml/min i nie spełniający innych kryteriów wykluczających możliwość zastosowania cisplatyny, mogli być rozważani jako kandydaci do zastosowania cisplatyny wg oceny badacza;
- stan sprawności wg ECOG / WHO równy 2 przy czym wtedy wymagane było spełnienie dodatkowych kryteriów:
 - hemoglobina ≥ 10 g/dl;
 - GFR ≥ 50 ml/min;
 - brak niewydolności serca III stopnia wg NYHA;
- ubytek słuchu stopnia ≥ 2 wg NCI CTCAE;
- niewydolność serca III stopnia wg NYHA.

Powyższe kryteria były zasadniczo zgodne z kryteriami Galsky'ego z 2011 roku, powszechnie stosowanymi w wytycznych klinicznych i badaniach rejestracyjnych, które określają możliwość zastosowania leczenia cisplatyną (Galsky 2011).

Z uwagi na fakt, że część chorych może nie kwalifikować się do terapii cisplatyną (zaburzenia funkcji nerek, zły stan ogólny, choroby współistniejące), to u takich chorych można zastosować karboplatynę, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Karboplatyna jest agentem alkilującym, o działaniu podobnym do cisplatyny, jednak z mniejszą nefro-, neuro- i ototoksycznością (De Santis 2012, Dogliotti 2007).

W grupie kontrolnej badania KEYNOTE-A39/EV-302 54,5% chorych otrzymało cisplatynę, zaś 45,5% otrzymało karboplatynę, zatem wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania terapii skojarzonej z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię opartą o platyny pochodzą z grupy chorych, którzy otrzymywali zarówno cisplatynę (chorzy bardziej fit) jak i karboplatynę (chorzy mniej fit).

Możliwość zastosowania chemioterapii opartej o platyny nie jest czynnikiem modyfikującym efekt terapeutyczny dla terapii skojarzonej pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny.

Biorąc powyższe pod uwagę należy podkreślić, że:

- ani wytyczne kliniczne, ani powszechnie stosowane kryteria Galsky’ego z 2011 roku nie określają kryteriów kwalifikowalności do zastosowania karboplatyny (a jedynie przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny);
- przeciwwskazania do zastosowania karboplatyny są określone w odpowiednich ChPL leków zawierających tę substancję czynną, a nie są określone w wytycznych klinicznych ani w badaniach klinicznych;
- możliwość zastosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest bardzo szeroka (w badaniu obejmowała ona m.in. szeroki stan sprawności tj. 0-1 dla cisplatyny; 2 dla karboplatyny wg ECOG / WHO; funkcję nerek określoną GFR od minimum 30 ml/min; dopuszczalny ubytek słuchu);
- brakuje uznanych kryteriów definicji kwalifikowalności do leczenia chemioterapią opartą o platyny (zarówno karboplatyną jak i cisplatyną);
- teoretycznie niewielka grupa chorych, która nie kwalifikuje się ani do cisplatyny, ani do karboplatyny nie była przedmiotem badania rejestracyjnego KEYNOTE-A39/EV-302; wydaje się natomiast, że chorzy ci nie spełniają innych określonych w ChPL Keytruda i ChPL Padcev kryteriów umożliwiających kwalifikację do tej terapii (m.in. odpowiednia wydolność narządowa);
- w perspektywie refundacyjnej większe znaczenie mają konkretne kryteria włączenia do programu lekowego, niż *stricte* brzmienie wskazania rejestracyjnego.

Podsumowując, zgodnie wytycznymi klinicznymi niewielkie różnice w brzmieniu wskazania zarejestrowanego dla leku Keytruda® i leku Padcev® nie mają znaczenia klinicznego.

8 Aneks

8.1 Program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono proponowany program lekowy B.141.FM z uwzględnieniem zmian wynikających z wnioskowanego wskazania dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Zapisy PL uwzględniają również proponowane zmiany z związku z toczącym się postępowaniem refundacyjnym dla pembrolizumabu w monoterapii.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>pembrolizumab</i>; 4) <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.	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>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; 4) 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. 5) Terapia skojarzona <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem wedotyny</i>: • Dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni;	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>,

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. Pembrolizumab stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. 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). Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny stosowane są w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego 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).	• 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. 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.	niwolumabem, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny</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) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii 14) badanie ogólne moczu - dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii; 15) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; 16) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej i miednicy; 17) RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 18) 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); 19) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 20) elektrokardiogram (EKG); 21) 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;
---	---	--

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 możliwych do oceny według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1.; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG w przypadku <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i> w <i>monoterapii</i> i <i>enfortumabu wedotyny</i> lub 0-2 według kryteriów ECOG w przypadku <i>pembrolizumabu</i> w <i>skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i>; 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		3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) - dotyczy pembrolizumabu; 8) badanie ogólne moczu - dotyczy pembrolizumabu; 9) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2-3 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8-12 tygodni 2) co 8-12 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; 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
--	--	--

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</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;		zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, pembrolizumabu oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem</i> wedotyny; 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>, <i>pembrolizumabem</i> oraz terapii skojarzonej <i>pembrolizumabem</i> i <i>enfortumabem</i> wedotyny; 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. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu</i> wedotyny: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca; 3) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) - wskaźnik
--	--	---

7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 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		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). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 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).
---	--	--

chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. 1.2.3. Pembrolizumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznova w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny; 3) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia. 1.2.4. Enfortumabem wedotyny 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium		
--	--	--

uogólnienia; 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). 1.2.5. Pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny: 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby na etapie lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym; 3) brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych; 4) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia. 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.		
---	--	--

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 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 <i>awelumabem</i>, <i>enfortumabem wedotyną</i>, <i>pembrolizumabem</i> lub <i>pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i>; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG lub do stopnia 3-4 w przypadku <i>terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i>; 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) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni - dotyczy terapii <i>pembrolizumabem</i>; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) okres ciąży lub karmienia piersią; 10) 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.		
---	--	--

8.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 55. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).

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

Tab. 56 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66), raka pęcherza moczowego (C67) oraz raka innych i nieokreślonych narządów moczowych (Obwieszczenie MZ).

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	45,36	48,08	45,22	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	138,78	147,11	135,66	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	24,30	25,76	15,07	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	184,68	195,76	180,88	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	75,56	75,56	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,57	7,56	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,65	37,78	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	8,64	9,18	7,56	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	66,40	66,40	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	42,12	44,65	37,78	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	41,21	43,69	43,68	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	82,43	87,37	87,36	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	20,61	21,84	21,84	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	58,26	43,68	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,45	8,74	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,87	76,87	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	181,44	192,33	183,16	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	172,80	183,17	183,16	C.16.
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	345,60	366,34	366,32	C.16.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	86,40	91,58	91,58	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,18	6,53	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	87,00	65,25	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	174,01	130,50	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,50	32,63	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	128,22	128,22	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	10,15	10,76	6,53	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	65,25	65,25	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	45,36	48,08	32,63	C.20.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,75	16,00	C.24.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,50	32,00	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	87,00	63,99	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	13,05	8,00	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,94	31,94	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,99	63,99	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,75	16,00	C.24.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,86	85,86	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,89	18,89	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	171,72	171,72	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	108,76	94,45	C.28.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,62	18,89	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	217,51	188,90	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	127,65	115,34	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	230,68	230,68	C.31.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	171,72	145,39	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,90	19,39	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	286,20	242,32	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	57,24	48,46	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	145,39	145,39	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,52	19,39	C.35.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	228,96	228,96	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,51	47,51	C.35.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	400,68	300,51	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	300,51	300,51	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	53,46	53,46	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	66,96	70,98	70,98	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	24,84	26,33	20,61	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	133,38	141,38	141,38	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	114,48	68,69	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	154,55	103,04	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,34	20,61	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	343,44	206,07	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	64,80	68,69	68,69	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	25,38	26,90	20,61	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	154,55	154,55	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	274,75	274,75	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	77,27	77,27	C.47.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	35,89	38,04	38,04	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	144,33	152,99	152,99	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	228,96	228,96	C.63.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,34	22,90	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	171,72	114,50	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,90	22,90	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	114,48	114,48	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	179,52	133,25	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	269,27	199,88	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	133,25	133,25	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	199,89	199,88	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	533,02	533,00	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	216,00	228,96	228,96	C.64.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	324,00	343,44	343,44	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	432,00	457,92	457,92	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	43,20	45,79	45,79	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	594,00	629,64	629,64	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	10,80	11,45	11,45	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	216,00	228,96	228,96	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	307,80	326,27	326,27	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	388,80	412,13	412,13	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	43,20	45,79	45,79	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	540,00	572,40	572,40	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	10,80	11,45	11,45	C.64.

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat anatomiczny pęcherza moczowego wraz z moczowodami (NCI 2023).	11
Ryc. 2. Obraz kliniczny raka urotelialnego pęcherza moczowego, stadium* i stopień zaawansowania (Konowles 2015).	18
Ryc. 3. Chorobowość 5-letnia na nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	24
Ryc. 4. Struktura zachorowań na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiet (po prawej) w Polsce w 2022 roku (Wojciechowska 2024).	25
Ryc. 5. Liczba zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67) w Polsce na przestrzeni lat (KRN Raporty).	25
Ryc. 6. Zachorowania na nowotwory na świecie z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych nowotworów wśród kobiet i mężczyzn (GLOBOCAN 2022).	28
Ryc. 7. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).	29
Ryc. 8. Struktura zgonów na nowotwory u mężczyzn (po lewej) i kobiety (po prawej) w 2022 roku w Polsce (Wojciechowska 2024).	30
Ryc. 9. Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty).	31
Ryc. 10. Liczba zgonów na najczęściej występujące nowotwory wśród kobiet i mężczyzn w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	33
Ryc. 11. Standaryzowana względem wieku śmiertelność raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).	34
Ryc. 12. 5-letnie wyniki przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania (po lewej) i stadium T (po prawej) u brytyjskich i francuskich pacjentów z rakiem urotelialnym w latach 1993-2002.	35
Ryc. 13. Koszty raka pęcherza w Europie w przeliczeniu na jeden przypadek raka (Leal 2016).	40
Ryc. 14. Wizyty ambulatoryjne z powodu zaawansowanego raka urotelialnego dolnego odcinka układu moczowego w roku następującym po diagnozie, według specjalności lekarza, USA, 2000 r.	41
Ryc. 15. Stosowanie chemioterapii w ośrodkach leczących powyżej 10 pacjentów (Długosz 2024).	45
Ryc. 16. Stosowanie chemioterapii w ośrodkach leczących powyżej 50 pacjentów (Długosz 2024).	45
Ryc. 17. Algorytm leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego na podstawie stanowiska ekspertów PTOK z 2024 roku (PTOK 2024).	61
Ryc. 18. Schemat postępowania w przypadku przerzutowego raka urotelialnego zgodnie z wytycznymi ESMO 2024.	62

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (NIH 2023, Cancer Search UK 2022).	16
Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2024, Przegląd Urologiczny 2009).	17
Tab. 4. Klasyfikacja TNM raka cewki moczowej (EAU UC 2024).	19
Tab. 5. Klasyfikacja TNM raka górnych dróg moczowych (EAU UTUC 2024).	19
Tab. 6. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego (ACS 2024).	20
Tab. 7. Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NIH BC 2023, NCI 2002).	22
Tab. 8. Chorobowość 5-letnia na raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	24
Tab. 9. Zachorowania na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).	26
Tab. 10. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).	27
Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	28
Tab. 12. Zapadalność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022).	29
Tab. 13. Zgony na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN raporty).	31
Tab. 14. Dane epidemiologiczne dla zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).	32
Tab. 15. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące śmiertelności na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (kobiety i mężczyźni) (GLOBOCAN 2022).	33
Tab. 16. Śmiertelność na raka pęcherza moczowego w 2022 roku (GLOBOCAN fact sheet 2022).	34
Tab. 17. Wyniki EORTC QLQC30 u amerykańskich pacjentów z chorobą przerzutową w porównaniu do wszystkich pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (Smith 2022).	37
Tab. 18. Szanse na zgłoszenie jakichkolwiek problemów w każdym wymiarze EQ-5D według typu nowotworu w wieloośrodkowym badaniu klinicznym w USA (N=534) (Pickard 2016)... ..	38
Tab. 19. Wskaźniki wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w ciągu roku w przeliczeniu na jednego pacjenta w Stanach Zjednoczonych (Grivas 2019).	42
Tab. 20. Wizyty związane ze zdarzeniami niepożądanymi podczas obserwacji u leczonych i nieleczonych pacjentów w Stanach Zjednoczonych (Flannery 2018).	42
Tab. 21. Liczba pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (C67) leczonych w różnych rodzajach świadczeń (Długosz 2024).	44
Tab. 22. Wartość refundacji leków dla pacjentów z rakiem pęcherza (C67) (Długosz 2024).	44
Tab. 23. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021). ..	46

Tab. 24. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami (głównie raka pęcherza moczowego). ..	56
Tab. 25. Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza wraz z prognozą.	64
Tab. 26. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	66
Tab. 27. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	67
Tab. 28. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	68
Tab. 29. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	72
Tab. 30. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	73
Tab. 31. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem.	75
Tab. 32. Wnioskowany sposób finansowania.	78
Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	78
Tab. 34. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	82
Tab. 35. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	83
Tab. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka urotelialnego	85
Tab. 37. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka urotelialnego preparatami innymi niż pembrolizumab (Keytruda®)	88
Tab. 38. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego.	94
Tab. 39. Technologie medyczne refundowane w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii (Obwieszczenie MZ).	96
Tab. 40. Zestawienie wybranych komparatorów.	100
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	100
Tab. 42. Status rejestracyjny gemcytabiny.	102
Tab. 43. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych.	103
Tab. 44. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. u pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną (N=200).	105
Tab. 45. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	105
Tab. 46. Status rejestracyjny cisplatyny	106
Tab. 47. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	108
Tab. 48. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	111
Tab. 49. Status rejestracyjny karboplatyny.	111
Tab. 50. Działania niepożądane występujące u chorych stosujących karboplatynę	112

Tab. 51. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - awelumab.....	114
Tab. 52. Status rejestracyjny awelumabu.....	115
Tab. 53. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii.....	116
Tab. 54. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	124
Tab. 55. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).	137
Tab. 56 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka miedniczki nerkowej (C65), raka moczowodu (C66), raka pęcherza moczowego (C67) oraz raka innych i nieokreślonych narządów moczowych (Obwieszczenie MZ).	138

Bibliografia

- ACS 2024** American Cancer Society. Bladder Cancer Stages. <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> [dostęp: 13.01.2025 r.]
- AHS 2024** Alberta Health Service. Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer (T4bNxM0, TxN2-3M0, TxNxM1) Effective Date: October 2024 <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf> [dostęp: 13.01.2025 r.]
- Aly 2019** Aly, A., et al., Overall survival, costs, and healthcare resource use by line of therapy in Medicare patients with newly diagnosed metastatic urothelial carcinoma. *J Med Econ*, 2019. 22(7): p. 662-670.
- 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.
- Andreassen 2016** BK Andreassen B Aagnes R Gislefoss M Andreassen R Wahlqvist. Incidence and Survival of urothelial carcinoma of the urinary bladder in Norway 1981-2014. *BMC Cancer*. 2016 Oct 13;16(1):799. doi: 10.1186/s12885-016-2832-x.
- Analiza kliniczna** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Bavencio** AOTMiT. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- AWA Opdivo 2018** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. 2018.
- Aziz 2020** Aziz A, Raza SJ, Davaro F, May A, Siddiqui S, Hamilton Z. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Oct 13;S1558-7673(20)30227-5.
- Barber 2022** Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. *Urologic Cancers*. Brisbane (AU): Exon Publications. ISBN: 978-0-6453320-5-6. Online first 31 Jul 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585966/> [dostęp: 14.01.2025 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.
- BIA Bavencio 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”

	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AW_A_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
BIA Keytruda 2024	HealthQuest. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
CADTH 2024	Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0353-Padcev_FINAL_Rec.pdf [dostęp: 16.01.2025 r.]
Cancer Search UK 2022	Cancer Research UK. Types of bladder cancer. https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/types [dostęp: 14.01.2025 r.]
Catto 2007	Catto, J.W., et al., Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. J Urol, 2007. 177(5): p. 1715-20.
Carboplatin-Ebewe	Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.01.2025 r.]
CEAR	The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly [dostęp: 13.01.2025 r.]
Cisplatin-Ebewe	Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.01.2025 r.]
Crow 2003	Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. BJU Int. 2003 Oct;92(6):563-6.
Degeorge 2017	Degeorge, K. C., Holt, H. R., Hodges, S. C. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. In American Family Physician, 2017. 96(8). https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/1015/p507.html [dostęp: 14.01.2025 r.]
De Santis 2012	De Santis M. et al., Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2012; 30(2):191-9.
Długosz 2024	Długosz J. et al. Rak pęcherza moczowego. Ścieżka pacjenta i algorytm postępowania terapeutycznego. Warszawa, 2024. https://www.mzdrowie.pl/medycyna/raport-optymalna-sciezka-diaagnostyki-i-leczenia-pacjentow-z-rakiem-pecherza/ [dostęp: 20.02.2025 r.]
Dogliotti 2007	Dogliotti L. et al., Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol, 2007; 52(1):134-41.
EAU 2024	J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer [dostęp: 13.01.2025 r.]
EAU UC 2024	Y. Neuzillet, et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2024. https://uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma [dostęp: 13.01.2025 r.]
EAU UTUC 2024	A. Masson-Lecomte, et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2024. https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma [dostęp: 13.01.2025 r.]
EMA 2017	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]

Eylert 2013	Eylert MF, Hounsime L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. <i>BJU Int.</i> 2013 Jul;112(2):E107-13.
Farling 2017	Farling KB, DNP, MS, CRNP, CUNP, Bladder cancer Risk factors, diagnosis, and management. <i>The Nurse Practitioner</i> , 2017
Fayers 2001	Fayers PM, A.N., Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group; The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001, European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Brussels.
Flannery 2018	Flannery, K., et al., Survival Rates and Health Care Costs for Patients With Advanced Bladder Cancer Treated and Untreated With Chemotherapy. <i>Clin Genitourin Cancer</i> , 2018. 16(4): p. e909-e917.
Frantzi 2015	Frantzi, M., et al., Developing proteomic biomarkers for bladder cancer: towards clinical application. <i>Nat Rev Urol</i> , 2015. 12(6): p. 317-30.
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp: 14.01.2025 r.]
FDA Keytruda	Food and Drug Administration. Keytruda. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125514s157l1bl.pdf [dostęp: 17.01.2025 r.]
FDA Padcev	Food and Drug Administration. Padcev. Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761137s024s025l1bl.pdf [dostęp: 17.01.2025 r.]
FIMEA 2024	https://fimea.fi/sv/-/fimea-har-publicerat-en-utvarderingsrapport-om-kombinationsbehandling-med-enfortumab-vedotin-och-pembrolizumab [dostęp: 16.01.2025 r.]
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/ [dostęp: 16.01.2025 r.]
Galsky 2011	Galsky M.D. et al., A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. <i>Lancet Oncol</i> , 2011;12(3):211-4.
Galsky 2013	Galsky M.D. et al., Treatment patterns and outcomes in “real world” patients (pts) with metastatic urothelial cancer (UC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013; 31:15_suppl, 4525.
Gemsol ChPL	Gemsol (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.01.2025 r.]
Gerace 2017	Gerace, C., et al., Cost of illness of urothelial bladder cancer in Italy. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> , 2017. 9: p. 433-442.
GLOBOCAN 2022	Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
GLOBOCAN sheet 2022	fact Global Cancer Observatory (GCO). Bladder. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/30-bladder-fact-sheet.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Grivas 2019	Grivas, P., et al., Healthcare resource utilization and costs of adverse events among patients with metastatic urothelial cancer in USA. <i>Future Oncol</i> , 2019. 15(33): p. 3809-3818.

Grotenhuis 2015	Grotenhuis, A.J., et al., The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer. <i>Urol Oncol</i> , 2015. 33(2): p. 65 e9-17.
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS). KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome urothelial. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3546684/en/keytruda-pembrolizumab-carcinome-urothelial [dostęp: 16.01.2025 r.]
Hidas 2013	Hidas, G., et al., The natural history of secondary muscle-invasive bladder cancer. <i>BMC Urol</i> , 2013. 13: p. 23.
IQWiG 2024	Institute for Quality and Efficiency in Health Care . [A24-98] Enfortumab vedotin (urothelial cancer, first line) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. https://www.iqwig.de/en/projects/a24-98.html [dostęp: 16.01.2025 r.]
Izdebska 2005	Izdebska M, Grzanka A, Ostrowski M, Rak pęcherza moczowego - molekularne podłoże genety i leczenia. <i>Kosmos</i> , 2005, tom 54, nr 2-3, 213-220.
Jakubiak 2022	Jakubiak K, Władysław M, Rutkowski J, Walocha A, Koziół B. Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory. Modern Healthcare Institute. https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/02/01-raport-onkologia-2022-2.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Jensen 2013	Jensen, S.E., et al., Measuring priority symptoms in advanced bladder cancer: Development and initial validation of a brief symptom index. <i>Journal of Supportive Oncology</i> , 2013. 11(2): p. 86-93.
Jubber 2023	Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. <i>European Association of Urology</i> , 2023.
Kamat 2017	Kamat, A.M., et al., Costs of care for patients receiving chemotherapy for advanced bladder cancer. 2017, Merck & Co.: Merck & Co.
Kaufman 2009	Kaufman, D.S., W.U. Shipley, and A.S. Feldman, Bladder cancer. <i>Lancet</i> , 2009. 374(9685): p. 239-49.
Kaye 2018	Kaye, D.R., et al., Costs of Cancer Care Across the Disease Continuum. <i>Oncologist</i> , 2018. 23(7): p. 798-805.
KEYNOTE-A39/EV-302	Powles T., et al., Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2024; 390(10):875-888.
Keytruda ChPL	Keytruda® (pembrolizumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Komunikat MZ 2023	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych5 [dostęp: 17.03.2025 r.]
Konety 2007	Konety, B.R., G.F. Joyce, and M. Wise, Bladder and upper tract urothelial cancer. <i>J Urol</i> , 2007. 177(5): p. 1636-45.
Konowles 2015	Knowles, M.H., C, Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. <i>Nature Reviews Cancer</i> , 2015. 15: p. 25-41.
KRN cewka moczowa	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Nowotwór cewki moczowej. https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-cewki-moczowej-czym-jest [dostęp: 14.01.2025 r.]
KRN moczowód 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Nowotwór moczowodów. https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-moczowodow-czym-jest#page-main-

	image, https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-moczowodow-stadia-zaawansowania [dostęp: 14.01.2025 r.]
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 14.01.2025 r.]
La Puente 2022	La Puente, M., et al., CN71 Evaluating real-world caregiver involvement from a survey of patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) receiving systemic anticancer treatment in France, Germany, Italy, Spain, and the UK (Eu5). <i>Annals of Oncology</i> , 2022. 33: p. S1375.
Leal 2016	Leal, J., et al., Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. <i>Eur Urol</i> , 2016. 69(3): p. 438-47.
Lee 2000	Lee, R. and M.J. Droller, The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. <i>Urol Clin North Am</i> , 2000. 27(1): p. 1-13, vii.
Ma 2020	X Ma, MS; L Long; S Moon; B JS Adamson, SS Baxi. Comparison of Population Characteristics in Real-World Clinical Oncology Databases in the US: Flatiron Health, SEER, and NPCR. 2023, https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037143
Mak 2014	Mak, R.H., et al., Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. <i>J Clin Oncol</i> , 2014. 32(34): p. 3801-9.
Malangone-Monaco 2016	Malangone-Monaco, E., et al., A retrospective, real-world study of treatment patterns and outcomes among metastatic urothelial cancer (mUC) patients in the United States. <i>Annals of Oncology</i> , 2016. 27.
Mayo Clinic 2024	Mayo Clinic. Bladder cancer. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bladder-cancer/symptoms-causes/syc-20356104 [dostęp 14.01.2025 r.]
Medicinrådet 2024	https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-i-komb-med-pembrolizumab-lokalt-fremskreden-urotelialkraeft-1l [dostęp: 16.01.2025 r.]
Medycyna Praktyczna rak prostaty 2023	Wysocki W. Rak prostaty - objawy, przerzuty, leczenie, rokowanie. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-prostaty-objawy-przerzuty-leczenie-rokowanie [dostęp: 14.01.2025 r.]
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. 2015. https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
MSKCiPZ 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Mitrakas 2015	Mitrakas, L.P., et al., Previous Bladder Cancer History in Patients with High-Risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer Correlates with Recurrence and Progression: Implications of Natural History. <i>Cancer Res Treat</i> , 2015. 47(3): p. 495-500.
Morales-Barrera 2022	Morales-Barrera, R., et al., Health-related quality of life (HRQoL) for patients with advanced/metastatic urothelial carcinoma (UC) enrolled in KEYNOTE-052 who are potentially platinum ineligible. 2022, American Society of Clinical Oncology.
Morgans 2021	Morgans, A.K., et al., Real-world burden of illness and unmet need in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma following discontinuation of PD-1/L1 inhibitor therapy: A Medicare claims database analysis. <i>Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations</i> , 2021. 39(10): p. 733.e1-733.e10.

MZ	Lista	Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.06.2023. https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologie-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30062023 [dostęp: 14.01.2025 r.]
Technologii 2023		
NCCN 2025		National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 7.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 17.03.2025 r.]
NCI 2002		National Cancer Institute (NCI). Five-Year Survival Rates. https://training.seer.cancer.gov/kidney/intro/survival.html [dostęp: 14.01.2025 r.]
NCI 2022		National Cancer Institute (NCI). Cancer Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCI 2023		National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer 2023. https://www.cancer.gov/types/bladder [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCI 2023a		National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Prognosis and Survival Rates https://www.cancer.gov/types/bladder/survival [dostęp: 14.01.2025 r.]
NCI BC 2024		National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCI Facts		National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCI SEER		National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Urinary Bladder (Invasive & In Situ). https://seer.cancer.gov/statistics-network/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCPE 2024		National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland (NCPE). Enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (Padcev® in combination with Keytruda®). HTA ID: 24038. https://www.ncpe.ie/enfortumab-vedotin-in-combination-with-pembrolizumab-padcev-in-combination-with-keytruda-hta-id-24038/ [dostęp: 16.01.2025 r.]
NHS 2021		NHS. Bladder cancer. Causes. https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/causes/ [dostęp: 14.01.2025 r.]
NICE 2015		National Cancer Institute. Financial Burden of Cancer Care 2015; http://progressreport.cancer.gov/after/economic_burden [dostęp: 19.02.2025 r.]
NICE 2025		National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enfortumab vedotin with pembrolizumab for first-line treatment of unresectable or metastatic urothelial cancer who are eligible for platinum-containing chemotherapy [ID6332]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11233 [dostęp: 16.01.2025 r.]
Niegisch 2014		Niegisch, G., et al., Quality of life in patients undergoing paclitaxel-based second-line treatment of urothelial cancer. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 30-June 3, 2014; Chicago, IL, United States., 2014.
NYE 2024		https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_027/ [dostęp: 16.01.2025 r.]
Obwieszczenie MZ		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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 14.01.2025 r.]

Onkonet	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania nowotworów Onkonet.pl. Serwis onkologiczny dla pacjentów i lekarzy. https://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php [dostęp: 14.01.2025 r.]
Padcev ChPL	Padcev® (enfortumab vedotin). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
PBAC 2024	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Meeting Outcomes. November 2024. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-11/pbac-web-outcomes-11-2024.pdf [dostęp: 16.01.2025 r.]
PBAC 2024b	Enfortumab Vedotin; Powder for I.V. infusion 20 mg, Powder for I.V. infusion 30 mg; Padcev®. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/enfortumab-vedotin-psd-nov-2024.pdf [dostęp: 21.03.2025 r.]
Pickard 2016	Pickard, A.S., et al., Using Patient-Reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. Clin Ther, 2016.
Przegląd urologiczny 2009	Ocena stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego. Przegląd urologiczny, 2009. http://www.przegląd-urologiczny.pl/arttykul.php?2258 [dostęp: 14.01.2025 r.]
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
PTOK 2024	Wysocki P. J., et al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Onkol Prakt Klin Edu. 2024.
Raport EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 24.02.2025 r.]
Raport Refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-październik 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8718.html [dostęp: 15.01.2025 r.]
Recchia 2017	Recchia, A., et al., VP130 Burden Of Illness For Urothelial Bladder Cancer (UBC) In Italy. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2017. 33(S1): p. 208-208.
Robinson 2004	Robinson, P., et al., Cost-utility analysis of the GC versus MVAC regimens for the treatment of locally advanced or metastatic bladder cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2004. 4(1): p. 27-38.
Roychowdhury 2003	Roychowdhury, D.F., A. Hayden, and A.M. Liepa, Health-related quality-of-life parameters as independent prognostic factors in advanced or metastatic bladder cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(4): p. 673-8.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym

		wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 14.01.2025 r.]
Santos 2015		Santos, F., et al., Health-care services utilization and costs associated with radical cystectomy for bladder cancer: a descriptive population-based study in the province of Quebec, Canada. <i>BMC Health Serv Res</i> , 2015. 15: p. 308.
Sengelov 2000		Sengelov, L., et al., The functional and psychosocial status of patients with disseminated bladder cancer. <i>Urol Oncol</i> , 2000. 5(1): p. 20-4.
Seal 2015		Seal, B., et al., Evaluating the cost of treating bladder cancer with and without metastases. Presented at ISPOR 20th Annual International Meeting Research; May 16-20, 2015; Philadelphia, PA, United States, 2015.
Shenolikar 2019		Shenolikar, R.D., Y; Johnson, C; Aly, A; Luo, L; Hussain, A, C26 Real-World Physician Visit Patterns and Chemotherapy Receipt in Advanced Urothelial Cancer. Meeting Abstracts - Academy of Managed Care Pharmacy Nexus 2019. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> , 2019. 25(10-a Suppl): p. S1-S100.
Shenolikar 2017		Shenolikar, R.A., et al. Health resource utilization and costs for stage IV bladder cancer in community oncology settings. in ASCO. 2017. Chicago, Illinois.
Sloan 2020		Sloan, F.A., et al., The Cost to Medicare of Bladder Cancer Care. <i>European Urology Oncology</i> , 2020. 3(4): p. 515-522.
Smith 2022		Smith, A.B., et al., Quality of Life and Health State Utilities in Bladder Cancer. <i>Bladder Cancer</i> , 2022. 8(1): p. 55-70.
Statystyki NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
Stein 2001		Stein J.P., Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. <i>J Clin Oncol</i> . 2001; 19(3): 666-75.
Suppanuntaroek 2020		Suppanuntaroek, S., et al., Influence of pretreatment quality of life on prognosis in patients with urothelial carcinoma. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 2020. 25(2): p. 362-369.
Svatek 2014		Svatek, R.S., et al., The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. <i>Eur Urol</i> , 2014. 66(2): p. 253-62.
Sylvester 2006		Sylvester, R.J., et al., 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. <i>Eur Urol</i> , 2006. 49(3): p. 466-5; discussion 475-7.
Szczeklik BC 2022		Interna - mały podręcznik. Rak pęcherza moczowego. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13 . [dostęp: 14.01.2025 r.]
Szczeklik miedniczki nerkowej i moczowodu	Rak	Interna - mały podręcznik. Rak miedniczki nerkowej i moczowodu https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.11 . [dostęp: 14.01.2025 r.]
Tan 2022		Tan, E., et al., Association between Patient-Reported Outcomes and Survival in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Treated with Atezolizumab. <i>Bladder Cancer</i> , 2022. 8(1): p. 81-88.
TLV 2025		https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel.html?query=enfortumab https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/nt-radets-rekommendationer [dostęp: 16.01.2025 r.]
Urology 2023	Health	Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). Urology Cafer Foundation. https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/u/upper-tract-urothelial-carcinoma-(utuc) [dostęp: 14.01.2025 r.]

Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696). https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Wojciechowska 2024	Wojciechowska U. et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2024. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/Nowotwory_2022.pdf [dostęp: 14.03.2025 r.]
Yeung 2014	Yeung, C., T. Dinh, and J. Lee, The health economics of bladder cancer: an updated review of the published literature. Pharmacoeconomics, 2014. 32(11): p. 1093-104.