



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.36.2025

Data ukończenia: 09.07.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o., Astellas Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck sp. z o.o., MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o., Astellas Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BICR	niezależny, zaślepiony komitet oceniający
bd	brak danych
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPI	inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. checkpoint inhibitor)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. European Association of Urology)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EV	enfortumab wedotyny
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FGFR	receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GFA	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ILD	choroby śródmiąższowe płuc (ang. interstitial lung diseases)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia
KK/KW	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
LY	lata życia (ang. life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna/ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death receptor 1)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand 1)
P+EV	pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPS	wskaźnik proporcji guza (ang. tumor proportion score)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	16
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla P+EV	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla P+EV	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
5. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46

5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena walidacji.....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	49
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
10.	Kluczowe informacje i wnioski	58
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	64
13.	Źródła.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

15.05.2025 r.

PLR.4500.706.2025.12.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, GTIN 05901549325126

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.05.2025 r., znak PLR.4500.706.2025.12.ELA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, GTIN 05901549325126 w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.05.2025 r. (dostarczenie wnioskodawcy 29.05.2025 r.), znak OT.423.1.36.2025.9.KW. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 09.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2025
- Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2025
- Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2025
- Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2025
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.36.2025.9.KW z dnia 29 maja 2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Droga podania	wlew dożylny
Dawkowanie	<u>Dawkowanie w terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny w 1. linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia</u> Dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; podanie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. 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 trwającym 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu. Jeżeli oba leki są podawane tego samego dnia, pacjenci powinni otrzymać pembrolizumab po enfortumabie wedotyny. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.
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 mikrośrodkowisku guza.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym</u> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 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 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>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem 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 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.

Źródło: ChPL Keytruda; projekt programu lekowego MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. 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.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. <u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)</u> <u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

	- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <u>Rak przełyku</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <u>Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. <u>Rak szyjki macicy</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bezbewacyzumabu, 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. <u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego 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> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych. <u>Czerniak</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.
--	--

	Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną. <u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs).

Źródło: ChPL Keytruda, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>, dostęp 24.06.2025 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji.

- Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w II linii leczenia raka urotelialnego było oceniane przez Agencję w 2024 roku w ramach zlecenia MZ 226/2024.

Zgodnie ze stanowiskiem nr 12/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku Rada Przejrzystości rekomendowała objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), 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 nie zgłosiła uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz projektu programu lekowego, uznając jednocześnie za niezasadne włączanie do programu lekowego pacjentów w klasie czynnościowej ECOG 2.

Zgodnie z rekomendacją nr 12/2025 z dnia 31 stycznia 2025 roku Prezes AOTMiT 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, 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.

- Stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” było oceniane przez Agencję w ramach zlecenia 111/2019.

Zgodnie ze stanowiskiem nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku Rada Przejrzystości rekomendowała objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka

urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie. Rada zaproponowała ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów w klasie czynnościowej ECOG 0-1 w związku z brakiem dowodów na skuteczność leku u pacjentów w klasie czynnościowej ≥ 2 wg ECOG. Rada zaproponowała także refundację kosztów leczenia wyłącznie w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach.

Zgodnie z rekomendacją nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku Prezes AOTMiT rekomendował 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.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0, pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe. Treść wskazania zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Brak uwag do zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2:100 000 osób. Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10-20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.

Źródło: AWA Balversa

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

3.3.1. **Liczebność populacji wg danych NFZ**

Dane NFZ

Do programu B.141.FM mogą się kwalifikować pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C61, C65, C66, C67 i C68. Według danych NFZ spośród tych rozpoznań w Polsce najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z rozpoznaniem C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. W 2024 roku było to 190 tys. pacjentów w Polsce. Kolejną grupą co do wielkości są pacjenci z rozpoznaniem C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – 44,5 tys. pacjentów w 2024 r.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ujętymi w ramach programu lekowego B.141FM

Rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące, wraz z podkodami)	Liczba pacjentów w wieku 18 lat i powyżej w danym roku					
	2020	2021	2022	2023	2024	I-III 2025
C61	135 400	140 982	152 512	170 206	190 683	132 035
C65	2 318	2 513	2 608	2 981	3 153	1 653
C66	1 301	1 359	1 417	1 685	1 854	1 070
C67	39 262	40 023	40 297	43 053	44 485	23 402
C68	337	332	310	445	340	106

Kody ICD-10 (rozpoznanie główne lub współistniejące, wraz z podkodami):
C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej
C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu
C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2023 i 2024 w ramach programu lekowego B.141.FM stosowano u pacjentów niwolumab (odpowiednio: 9 i 177), awelumab (285 i 549) oraz enfortumab wedotyny (25 i 210).

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz koszty poniesione na refundację w programie lekowym B.141.FM w latach 2023 i 2024 oraz I kwartale 2025 w podziale na substancje czynne

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów	Koszty [zł]
2023	niwolumab	9	119 375,15
	awelumab	285	20 439 495,02
	enfortumab wedotyny	25	839 532,91
2024	niwolumab	177	15 808 716,60
	awelumab	549	47 840 195,18
	enfortumab wedotyny	210	19 605 485,51
I-III 2025	niwolumab	172	3 229 966,98
	awelumab	388	6 932 769,03
	enfortumab wedotyny	163	3 162 790,38

3.3.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, od konsultantów wojewódzkich dz. onkologii klinicznej – dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż i dr n. med. Wiesława Bala oraz od Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego w Narodowym

Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB) – dr hab. n. med. Jakuba Kucharza.

Zarówno liczebność chorych, jak i odsetek/liczba chorych u których wnioskowana terapia mogłaby być stosowana w wyniku refundacji, są zróżnicowane między ankietowanymi ekspertami. Mając na uwadze powyższe, z wnioskowanej technologii mogłoby skorzystać od 30% do nawet 50-58% pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji	Źródło informacji
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dz. onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie)	ok. 3,5 tys. osób	ok. 2,7 tys. chorych	ok 30% chorych	Zalecenia PTOK oraz dane KRN Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego Szacunek własny
dr n. med. Wiesław Bal KW w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	5 tys. osób	2,3 tys. chorych	50% tj. ok. 1,1 tys. chorych	Szacunki własne
dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	-	1,2 tys. chorych	700 chorych	Szacunki własne [należy brać pod uwagę, iż spośród pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka urotelialnego (ok. 2-2,5 tys. chorych), ok. 40-50% chorych nie kwalifikuje się do leczenia przyczynowego]

KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów; KW, Konsultant Wojewódzki/a; PL, program lekowy; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

3.4. **Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

3.4.1. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU); <http://www.pturol.org.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO); <https://www.asco.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); <https://www.nccn.org/home>
- European Society of Medical Oncology (ESMO); <https://www.esmo.org/>
- European Association of Urology (EAU); <https://uroweb.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.06.2025 r.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano pięć aktualnych opracowań wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka urotelialnego: polskie (PTOK 2024), europejskie (EAU 2025a/EAU 2025b oraz ESMO 2024), kanadyjskie (CUA-GUMOC 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025.1).

Odnalezione wytyczne wskazują, że **preferowanym leczeniem 1. linii zaawansowanego raka urotelialnego jest pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV)**. W przypadku niedostępności P+EV lub braku kwalifikacji pacjenta do tej terapii zaleca się podanie chemioterapii (CTH) opartej na związkach platyny (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatyną) z następową terapią awelumabem i niwolumabem. Pacjentom, którzy nie mogą być leczeni P+EV oraz związkami platyny, można zaproponować podanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2024 (Polska)	Optimalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów PTOK <u>Pierwsza linia leczenia systemowego:</u> • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A). • Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (P+EV) jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego (I, A). • U chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunt) i bez przeciwwskazań do cisplatyny można rozważyć zastosowanie jednoczesowej chemioimmunoterapii (GCN) lub chemioterapii (GC/GK) z leczeniem podtrzymującym awelumabem (I, B). • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu P+EV należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki — ddGC (I, B). • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do schematu P+EV oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK (I, B). • U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A). • U chorych z nawrotem/uogólnieniem choroby ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołoperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii uzupełniającej leczenie paliatywne należy prowadzić jak u chorych wcześniej nieleczonych (III, B). <u>Druga linia leczenia systemowego:</u> • Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A). • U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii schematem P+EV należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować EV (I, A) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A). • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani EV, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna (II, B). Dalsze linie leczenia • U chorych po niepowodzeniu terapii opartej o chemioterapię w ramach pierwszej linii leczenia oraz immunoterapii zastosowanej w drugiej linii leczenia należy zastosować EV (I, A) lub erdafitynib w przypadku chorych z rearanżacją FGFR3 (I, A). • U chorych z rearanżacją genów FGFR3 po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyn oraz immunoterapii i terapii EV w ramach kolejnej linii leczenia należy zastosować erdafitynib (II, B). • U chorych w dobrym stanie ogólnym, po niepowodzeniu leczenia wcześniejszych linii opartych o chemioterapię pochodnymi platyny oraz terapię celowaną (immunoterapia, EV i ewentualnie erdafitynib) można rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu (II, B). • U chorych w dobrym stanie ogólnym, po niepowodzeniu leczenia wcześniejszych linii opartych o chemioterapię pochodnymi platyny oraz terapię celowaną (immunoterapia, EV, sacytuzumab gowitekan i ewentualnie erdafitynib) można rozważyć monoterapię paklitaksem lub docetaksem (II, B). Zalecany przez PTOK algorytm leczenia w zaawansowanym raku urotelialnym przedstawia schemat poniżej: Rys. 1. Wytyczne leczenia zaawansowanego raka urotelialnego PTOK 2024 Jakość dowodów naukowych: 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 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2024 (Europa)	Wytyczne praktyki klinicznej dot. leczenia raka urotelialnego - Schemat P+EV jest zalecany jako preferowana terapia w 1. linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (UC), niezależnie od możliwości zakwalifikowania do terapii związkami platyny (I, A). - Po progresji po leczeniu P+EV, u pacjentów nieselekcjonowanych zaleca się standardową CTH opartą na platynie bez leczenia podtrzymującego awelumabem, natomiast u pacjentów z mutacjami FGFR można rozważyć leczenie erdafitynibem (V, B). - Ponowne leczenie za pomocą pojedynczych inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) nie jest zalecane bez dalszych dowodów (V, D). - Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać P+EV, powinni być leczeni niwolumabem w połączeniu z maks. 6 cyklami gemcytabiny z cisplatyną (jeśli są kwalifikowani do cisplatyny) (I, A) lub maks. 6 cyklami CTH opartej na platynie (gemcytabina z cisplatyną/karboplatiną) (I, A), a następnie podtrzymująco awelumabem (dla nowotworów, które nie wykazują progresji) (I, A). - Jednoskładnikowe inhibitory punktów kontrolnych mają ograniczoną rolę w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka i nie powinny być rutynowo zalecane (I, D). - Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami i mutacjami genu FGFR, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią opartą na związkach platyny i ICI (zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) (I, A). - Sacytuzumab gowitekan może być zalecany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią opartą na związkach platyny oraz ICI (zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) (III, B). - W przypadku progresji po leczeniu P+EV, w ramach leczenia III i IV linii można rozważyć terapie, które nie były wcześniej stosowane (V, C). <u>Jakość dowodów naukowych:</u> I – dowody pochodzące z ≥1 dużego RCT o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – dowody pochodzące z małych randomizowanych badań lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Siła zaleceń:</u> A – silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem czy wadami (działania niepożądane, koszty itp.), zastosowanie opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub sugerujące szkodliwe skutki, nigdy niezalecane. Data wydania zaleceń: 13 marca 2024
EAU 2025a (Europa)	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) dot. raka pęcherza naciekającego mięśniówkę oraz przerzutowego (MIBC) <u>Wytyczne dot. postępowania wobec przerzutowego raka urotelialnego</u> Pacjentów z dotychczas nieleczonym przerzutowym rakiem urotelialnym można podzielić na 2 grupy: kwalifikujących lub nie kwalifikujących się do leczenia skojarzonego. Główne kryteria podziału obejmują ocenę stanu pacjenta wg ECOG 0-2, wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate, GFR) ≥ 30 ml/min, neuropatię obwodową stopnia 2 i niższego oraz wydolność narządową pozwalającą na poddanie terapii P+EV. P+EV jest nowym standardem leczenia dla pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej; wskazują na to wyniki badania III fazy EV-302. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani leczeniu P+EV z powodu m.in. niekontrolowanej cukrzycy, neuropatii w stopniu 2 i wyższym oraz istotnych zaburzeń skórnych preferowanym leczeniem pozostaje CTH oparta na związkach platyny z równoległym lub następowym podaniem inhibitorów punktów kontrolnych, z zachowaniem standardowych kryteriów włączenia do 1-liniowej terapii przerzutowego raka urotelialnego cisplatyną i karboplatiną. <u>Leczenie pierwszej linii pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej:</u> - Zastosować koniugat przeciwciało-lek – EV w skojarzeniu z inhibitorem punktów kontrolnych immunologicznych – pembrolizumabem (P+EV). <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania EV lub lek nie jest dostępny: zaproponować CTH skojarzoną zawierającą związki platyny (gemcytabina + cisplatyna lub karboplatyna), a następnie leczenie podtrzymujące inhibitorem punktu kontrolnego – awelumabem – u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby po CTH. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania EV lub lek nie jest dostępny, a pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną: rozważyć podanie cisplatyny/gemcytabiny w skojarzeniu z inhibitorem punktu kontrolnego – niwolumabem. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii z wykorzystaniem inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych: zastosować chemioterapię skojarzoną zawierającą związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna z gemcytabiną). <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> <u>Leczenie pierwszej linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii skojarzonej:</u> - Rozważyć monoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem w przypadku wysokiej ekspresji PD-1. <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> <u>Leczenie drugiej linii</u> Po wcześniejszym leczeniu EV + CPI: - Zaproponować CTH skojarzoną zawierającą związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna z gemcytabiną). <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> - Zaproponować terapię erdafitynibem, jeśli występują mutacje genu FGFR związane z podatnością na to leczenie. <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> - Rozważyć zastosowanie koniugatu przeciwciała-lek – trastuzumabu derukstekanu – w przypadku nadekspresji HER2 (wynik badania immunohistochemicznego: 3+). <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> - Rozważyć 1-składnikową CTH (docetaksel, paklitaksel lub winflunina). <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> Po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny ± CPI: - Zaproponować koniugat przeciwciała-lek – EV. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować terapię erdafitynibem, jeśli występują mutacje genu FGFR związane z podatnością na to leczenie. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować pembrolizumab, jeśli nie stosowano wcześniej CPI. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Rozważyć 1-składnikową CTH (docetaksel, paklitaksel, winflunina). <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> <u>Dalsze leczenie po zastosowaniu EV, CPI i terapii opartej na związkach platyny:</u> <i>Ogólne zalecenie:</i> zaproponować udział w badaniach klinicznych. - Rozważyć wdrożenie wyłącznie najlepszej opieki wspomagającej (BSC), jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszej systemowej terapii przeciwnowotworowej. <i>Siła rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować terapię erdafitynibem, jeśli występują mutacje genu FGFR związane z podatnością na to leczenie. <i>Siła rekomendacji: słabe zalecenie.</i> <u>Zalecany przez EAU algorytm postępowania przedstawiono na poniższym schemacie:</u> <pre> graph TD A["Pacjenci kwalifikujący się do terapii skojarzonej (PS 0-2, GFR >30 ml/min, adekwatna wydolność narządowa; do leczenia cisplatyną - GFR > 50 ml/min)"] --> B["P + EV"] A --> C["brak kwalifikacji do leczenia EV (lub EV niedostępny)"] C --> D["platyna/gemcytabina + awelumab lub cisplatyna/gemcytabina + niwolumab"] D --> E["brak kwalifikacji do CPI"] E --> F["platyna/gemcytabina"] B --> G["progresja"] C --> G D --> G E --> G F --> G H["Pacjenci niekwalifikujący się do terapii skojarzonej"] --> I["przy guzie PD-L1+: atezolizumab, pembrolizumab"] I --> J["progresja"] I --> K["najlepsza opieka wspomagająca"] J --> L["opcje terapeutyczne dalszych linii"] L --> M["wcześniejsze leczenie EV i CPI"] L --> N["wcześniejsze leczenie platyną ± CPI"] L --> O["wcześniejsze leczenie jednym lekiem"] M --> P["• platyna/gemcytabina • przy guzie FGFR+: erdafitynib • przy ekspresji Her2 IHC 3+: trastuzumab derukstekan • monoterapia (paklitaksel, docetaksel, winflunina) • badania kliniczne"] N --> Q["• EV • przy guzie FGFR+: erdafitynib • CPI • przy ekspresji Her2 IHC 3+: trastuzumab derukstekan • monoterapia (paklitaksel, docetaksel, winflunina) • badania kliniczne"] O --> R["• EV • przy guzie FGFR+: erdafitynib • CPI • przy ekspresji Her2 IHC 3+: trastuzumab derukstekan • CTH (związki platyny, paklitaksel, docetaksel, winflunina) • badania kliniczne"] </pre>

Rys. 2. Wytyczne leczenia przerzutowego raka urotelialnego według EAU 2025a.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Sila zaleceń:</u> <i>Silne zalecenia</i> zazwyczaj wskazują na wysoką jakość dowodów i/lub korzystny bilans zysków względem strat oraz zgodność z preferencjami pacjentów. <i>Słabe zalecenia</i> wskazują na dostępność dowodów o niższej jakości i/lub niejednoznacznego bilansu korzyści i strat oraz niepewności lub zmienności w preferencjach pacjentów. Data wydania zaleceń: 25 lutego 2025
EAU 2025b (Europa)	Wytyczne EAU dot. postępowania wobec raka urotelialnego górnych dróg moczowych (UTUC) <u>Wytyczne dot. leczenia choroby z odległymi przerzutami</u> - Zaproponować P+EV jako leczenie 1. linii w przypadku choroby zaawansowanej lub przerzutowej. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> <u>Leczenie 1. linii dla pacjentów niekwalifikujących się do P+EV a kwalifikujących się do CTH opartej na platynach:</u> - Zaproponować CTH opartą na związkach platyny pacjentom do niej się kwalifikującym. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować CTH opartą na cisplatynie z gemcytabiną + niwolumabem u pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny. <i>Sila rekomendacji: słabe zalecenie.</i> - Zaproponować CTH opartą na cisplatynie z gemcytabiną/cisplatyną lub HD-MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) u pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować CTH gemcytabina/karboplatyna pacjentom niekwalifikującym się do terapii cisplatyną. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować terapię podtrzymującą awelumabem pacjentom, u których po 4-6 cyklach terapii opartej na związkach platyny nie wystąpiła progresja choroby. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> <u>Leczenie pierwszej linii dla pacjentów niekwalifikujących się do żadnej terapii skojarzonej</u> - Zaproponować leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych – pembrolizumabem lub atezolizumabem z guzami PD-L1-dodatnimi. <i>Sila rekomendacji: słabe zalecenie.</i> <u>Dalsze linie leczenia</u> - Zaproponować terapię skojarzoną opartą na związkach platyny jako leczenie 2. linii z wyboru, jeśli leczenie to nie było proponowane w 1. linii. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować leczenie pembrolizumabem pacjentom z chorobą przerzutową, u których w trakcie lub po leczeniu CTH opartą na związkach platyny wystąpiła progresja i którzy nie otrzymali terapii podtrzymującej awelumabem. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> - Zaproponować leczenie EV pacjentom leczonym uprzednio CTH zawierającą związki platyny i u których wystąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1. <i>Sila rekomendacji: silne zalecenie.</i> <u>Sila zaleceń:</u> <i>Silne zalecenia</i> zazwyczaj wskazują na wysoką jakość dowodów i/lub korzystny bilans zysków względem strat oraz zgodność z preferencjami pacjentów. <i>Słabe zalecenia</i> wskazują na dostępność dowodów o niższej jakości i/lub niejednoznacznego bilansu korzyści i strat oraz niepewności lub zmienności w preferencjach pacjentów. Data ostatniej aktualizacji zaleceń: marzec 2025
NCCN 2025.1 (USA)	Wytyczne NCCN dot. praktyki klinicznej w raku pęcherza moczowego O ile nie wskazano inaczej, wszystkim zaleceniom przypisano kategorię dowodów 2A. Poniżej przedstawiono jedynie zalecenia adekwatne dla 1. linii leczenia ww. nowotworu (stadium IV). <u>Leczenie systemowe pierwszej linii w chorobie miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV)</u> <i>Preferowany schemat leczenia:</i> enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (P+EV) (kat. dowodów: 1) <i>Inne zalecane schematy leczenia:</i> - gemcytabina z cisplatyną (kat. 1) z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem – do zastosowania wyłącznie, jeśli po 1-liniowej terapii zawierającej związki platyny nie wystąpiła progresja (kat. 1) - gemcytabina, cisplatyna i niwolumab (kat. 1) z następowym leczeniem podtrzymującym niwolumabem (kat. 1) - schemat DDMVAC (gęsta dawka metotreksatu, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) ze wspierającą terapią czynnikiem wzrostu (kat. 1) z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem – do zastosowania wyłącznie, jeśli po 1-liniowej terapii zawierającej związki platyny nie wystąpiła progresja (kat. 1) <i>Stosowane w określonych sytuacjach klinicznych (u pacjentów niekwalifikujących się do terapii cisplatyną):</i> - gemcytabina z karboplatyną z następowym leczeniem podtrzymującym awelumabem – do zastosowania wyłącznie, jeśli po 1-liniowej terapii zawierającej związki platyny nie wystąpiła progresja (kat. 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- pembrolizumab: dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym niekwalifikujących się do żadnej chemioterapii zawierającej związek platyny - atezolizumab: tylko u pacjentów guzami wyrażającymi PD-L1 lub u pacjentów niekwalifikujących się do jakiegokolwiek chemioterapii ze związkami platyny, niezależnie od ekspresji PD-L1 (kategoria 2B) <u>Kategorie dowodów NCCN</u> Kategoria 1: zalecenie oparte na podstawie wysokiej jakości dowodów (≥ 1 randomizowane badanie III fazy lub wiarygodna metaanaliza wysokiej jakości), istnieje jednomyślny konsensus NCCN (poparcie $\geq 85\%$ członków panelu) co do zasadności interwencji. Kategoria 2A: zalecenie oparte na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednomyślny konsensus NCCN (poparcie $\geq 85\%$ członków panelu) co do zasadności interwencji. Kategoria 2B: zalecenie oparte na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN (poparcie $\geq 50\%$ i mniej niż 85% członków panelu) co do zasadności interwencji. Kategoria 3: zalecenie oparte na podstawie dowodów dowolnej jakości, występuje znacząca różnica zdań członków panelu NCCN co do zasadności interwencji. <u>Kategorie preferencji NCCN:</u> Interwencja preferowana: interwencja o wyższej skuteczności, poziomie bezpieczeństwa i jakości dowodów, oraz, jeśli to możliwe – przystępna kosztowo. Inna zalecana interwencja: inne interwencje, mogące wykazywać niższą skuteczność, wyższą toksyczność, oparte na mniej dojrzałych danych lub istotnie mniej przystępne kosztowo przy podobnych efektach stosowania. Przydatna w określonych sytuacjach: inne interwencje, które mogą być zastosowane wybranych grupach pacjentów (zdefiniowanych w zaleceniach) Data wydania zaleceń: 25 marca 2025
CUA-GUMOC 2024 (Kanada)	Raport ekspertów CUA-GUMOC dot. postępowania wobec nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego Leczenie pierwszej linii - Preferowaną metodą 1. linii leczenia jest terapia skojarzona P+EV. - Jeśli progresja wystąpi w ciągu roku od leczenia CTH opartą na związkach platyny i podczas terapii adjuwantowej ICI, wybór monoterapii EV wydaje się uzasadnionym dalszym postępowaniem. - Dla pacjentów z chorobą progresywną, postępującą w ciągu 6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej ICI, monoterapia EV wydaje się uzasadnionym wyborem. - W przypadkach, w których progresja występuje później niż 6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej ICI, opcje leczenia mogą obejmować P+EV, gemcytabinę z niwolumabem, oraz, jeśli terapia P+EV jest niedostępna i pacjent nie kwalifikuje się do terapii cisplatyną – gemcytabinę z karboplatiną wraz z następową terapią podtrzymującą awelumabem. Inne opcje leczenia pierwszej linii - W grupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia związkami platyny, uzasadnioną alternatywą może być leczenie gemcytabiną z cisplatyną lub karboplatiną z następową terapią podtrzymującą awelumabem. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do CTH opartej na związkach platyny można rozważyć leczenie pembrolizumabem, CTH w monoterapii lub EV. - Pomimo, że ICI są tradycyjnie odradzane pacjentom z aktywnymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, dysfunkcjami narządów wewnętrznych oraz pacjentom po przeszczepach narządu łitego lub macierzystych komórek krwiotwórczych, terapia ICI dla tych stanowiących wyzwanie terapeutyczne grup może być wciąż możliwa po wielodyscyplinarnej dyskusji i starannym monitorowaniu toksyczności. Druga i kolejne licznie leczenia systemowego - Dla pacjentów z progresją choroby po leczeniu P+EV w 1. linii, opcje leczenia 2. i kolejnych linii obejmują CTH opartą na związkach platyny, erdafitynib lub taksany. Progresja choroby po chemioterapii i immunoterapii - Dla pacjentów, u których progresja wystąpiła po CTH opartej na związkach platyny oraz immunoterapii – zarówno schematach łączących cisplatynę, gemcytabinę oraz niwolumab lub związek platyny, gemcytabinę i podtrzymującą awelumab – opcje terapeutyczne drugiej i kolejnych linii obejmują EV, erdafitynib (jeśli wykryto mutację genu FGFR2/3) oraz w wybranych przypadkach monoterapia lekiem z grupy taksanów albo ponowne leczenie związkami platyny. Progresja choroby po CTH opartej na związkach platyny - Terapią preferowaną 2. linii dla pacjentów, którzy nie otrzymali immunoterapii w 1. linii/podtrzymaniu, jest pembrolizumab. Sytuacje szczególne - Pacjenci z rakiem miejscowo zaawansowanym/nieresekcyjnym (cT4b i/lub cN1–3) stanowią unikalną podgrupę, która może otrzymać albo leczenie wyłącznie paliatywnie, albo potencjalnie prowadzące do wyleczenia, w zależności od stopnia nasilenia choroby, stanu biologicznego pacjenta, celów terapeutycznych oraz odpowiedzi na 1-liniową CTH. W celu zoptymalizowania leczenia należy zawsze rozważyć przedstawienie takich przypadków wielodyscyplinarnemu panelowi onkologicznemu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- CUA-GUMOC zachęca, aby przypadki pacjentów, u których wystąpiła istotna regresja guza i/choroba resztkowa o niskiej objętości zmian przerzutowych po rozpoczęciu systemowej terapii paliatywnej pierwszej linii omówić na wielodyscyplinarnym panelu w celu określenia, czy zasadne jest leczenie choroby oligometastatycznej lub leczenie skupione na zmianach miejscowych. - W przypadku pacjentów, u których podczas terapii systemowej stwierdzono oligoprogresję, może być konieczne rozważenie na wielodyscyplinarnym panelu możliwości leczenia miejscowego promieniowaniem jonizującym oraz chirurgicznego w celu kontynuacji leczenia systemowego. Data wydania zaleceń: 3 grudnia 2024

BSC, najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care); CPI, inhibitor punktu kontrolnego (ang. checkpoint inhibitor); CTH, chemioterapia; CUA-GUMOC, Canadian Urological Association – Genito-Urinary Medical Oncologists; ddGC, schemat gemytabinacisplatyna z zagęszczeniem dawki; DDMVAC, schemat metotreksa, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczeniem dawki; EAU, European Association of Urology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMA, European Medicines Agency; EV, enfortumab wedotyny; FDA, Food and Drug Administration; FGFR, receptor czynnika wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factor receptor); GC, schemat gemytabinacisplatyna; GCN, schemat gemytabinacisplatyna-niwolumab; GFR, wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration ratio); GK, schemat gemytabinakarboplatyna; ICI, inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; IHC, immunohistochemia; MIBC, rak pęcherza naciekający mięśniówkę oraz przerzutowy (ang. muscle-invasive and metastatic bladder cancer); NCCN, National Comprehensive Cancer Network; P + EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; PD-1, receptor programowanej śmierci komórki; PD-L1, ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; UC, rak urotelialny (ang. urothelial carcinoma); UTUC, rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. upper tract urothelial carcinoma)

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, od konsultantów wojewódzkich dz. onkologii klinicznej – dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż i dr n. med. Wiesława Bala, jak i od Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB) – dr hab. n. med. Jakuba Kucharza.

Eksperci wskazują, że wśród obecnie refundowanych opcji leczenia 1. linii w przypadku zaawansowanego raka urotelialnego znajduje się głównie chemioterapia (CTH) oparta na platynach, tj. połączenie gemytaby z cisplatyną lub karboplatyną z możliwością stosowania awelumabu jako leczenie podtrzymujące. Natomiast najbardziej na refundacji pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV) mogą skorzystać pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, ale nie do stosowania CTH opartej na platynach. Mimo wszystko prof. NIO-PIB Jakub Kucharz zaznacza, że liczebność tej grupy docelowej będzie niewielka, a obecnie wśród tych pacjentów stosuje się monoterapię gemytabiną lub połączenie paklitaksel i gemytaby. Dr Bał dodaje również do tej grupy leczenie objawowe. Dr Filipczyk-Cisarż podkreśla, że wprowadzenie terapii P+EV stworzy szansę dla ww. podgrupy chorych z przeciwwskazaniami do CTH opartej na platynach, jak również dla chorych z zaawansowaną chorobą na najdłuższe wartości wskaźników przeżycia.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż KW w dz. onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie)	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologię najskuteczniejszą we wnioskowanej populacji: gemytabinę z cisplatyną (GemCis) a następnie awelumab. Technologia ta w opinii ekspert stosowana jest aktualnie u blisko 30% pacjentów a w wyniku refundacji P+EV jej udział może się zmniejszyć o ok. 10%. Jako technologię najtańszą ekspert wskazuje gemytabinę z karboplatyną (GemCarbo) lub gemytabinę w monoterapii. Podobnie jak GemCis, jej aktualny udział to ok. 30% a po refundacji może się zmniejszyć o ok. 10%. Wśród ww. technologii opcjonalnych ekspert wymienia też terapię HMVAC + G-CFS, tj. modyfikację klasycznego schematu MVAC, który zawiera nawodnienie (H), metotreksat (M), winblastynę (V), doksorubicynę (A), cisplatynę (C) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CFS). Terapia ta jest stosowana u blisko 40% chorych a po refundacji P+EV jej udział również spadnie o ok. 10%. Jednak dla populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny istotnym komparatorem w stosunku do wnioskowanej technologii w opinii ekspert mogłaby być gemytabiną w monoterapii lub gemytabiną z paklitakselm. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem, ekspert wymienia ograniczoną liczbę chorych, którzy mogą skorzystać z najbardziej efektywnej 1. linii leczenia z konsolidacją awelumabem, z uwagi na kryteria doboru pacjentów (chorzy kwalifikujący się pierwotnie do terapii opartej o cisplatynę lub jej pochodne). Ekspert zaznacza, że wprowadzenie terapii P+EV stworzy szansę dla chorych z zaawansowaną chorobą na najdłuższe wartości wskaźników przeżycia (PFS i OS), jak również stworzy szansę dla chorych niekwalifikujących się do terapii opartej o cisplatynę i jej pochodne. Ta ostatnia grupa chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) może najbardziej skorzystać z wnioskowanej technologii. Z kolei pacjenci w gorszym stanie sprawności ECOG = 2, mogą być grupą, która nie skorzysta ze stosowania technologii P+EV.

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
dr n. med. Wiesław Bal KW w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	Wśród technologii opcjonalnych ekspert wskazuje jako technologię najskuteczniejszą we wnioskowanej populacji: chemioterapię paliatywną +/- awelumab w podtrzymaniu. Obecnie blisko 60% pacjentów w opinii eksperta poddanych jest ww. CTH a w wyniku refundacji P+EV ten odsetek może się zmniejszyć o blisko połowę (do 30%). Blisko 40% pacjentów kwalifikuje się do leczenia objawowego i są to pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia systemowego z powodu złego stanu ogólnego, schorzeń współistniejących itd. Wśród wnioskowanej populacji realizowana jest też radioterapia paliatywna (80% chorych), bez wpływu na leczenie systemowe. Jednak dla populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny istotnym komparatorem w stosunku do wnioskowanej technologii w opinii eksperta jest leczenie objawowe lub CTH oparta o gemcytabinę. Wśród problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem, ekspert wymienia: zły stan ogólny chorych oraz wielochorobowość (które uniemożliwiają u ok 40% chorych włączenie jakiegokolwiek leczenia systemowego); brak nowoczesnych opcji leczenia (immunoterapia) dla chorych niekwalifikujących się do pochodnych platyny w 1. linii; brak opcji leczenia (immunoterapia) dla chorych po progresji na 1. linii, którzy nie otrzymywali awelumabu. W opinii eksperta istotna jest poprawa diagnostyki obrazowej i patomorfologicznej, wdrożenie nowoczesnych opcji leczenia (immunoterapia) dla chorych niekwalifikujących się do pochodnych platyny w 1. linii oraz wdrożenie immunoterapii dla chorych po progresji na 1 linii, którzy nie otrzymywali awelumabu. Populacją, która może najbardziej skorzystać z wnioskowanej terapii są pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, ale nie do stosowania cisplatyny. Istotnymi punktami końcowymi w badaniach wg eksperta są czas do progresji choroby (PFS), czas do zgonu spowodowanego rakiem (cancer related OS) oraz jakość życia. Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID) w zakresie ww. punktów końcowych to wydłużenie PFS o 3 mies., wydłużenie OS o 5 mies. i jakkolwiek poprawa w zakresie jakości życia.
dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	Wśród technologii opcjonalnych we wnioskowanej populacji ekspert wskazuje przede wszystkim CTH opartą o pochodne platyny z leczeniem podtrzymującym awelumabem (u ok. 50% chorych; technologia najskuteczniejsza). W wyniku refundacji P+EV odsetek ten może się zmniejszyć o nawet 30%. Oprócz ww. terapii wymienia też połączenie paklitaksel i gemcytabina oraz monoterapię gemcytabiną (u ok. 10%), a w wyniku refundacji P+EV odsetek ten zmniejszy się nieznacznie o ok. 2%. Jako niezależne od leczenia systemowego, ekspert wskazuje BSC u ok. 40% pacjentów. Jako technologię alternatywną, która w chwili przekazania opinii eksperckiej nie była jeszcze finansowana ze środków publicznych, ekspert wskazuje też chemioimmunoterapię gemcytabina + cisplatyna + niwolumab. Szacuje jej potencjalny udział na 10-15% w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii. Zgodnie z opinią eksperta, skojarzenie P+EV może być stosowane zarówno u pacjentów kwalifikujących się do CTH opartej o pochodne platyny, jak i z przeciwwskazaniami do takiego leczenia. Należy brać pod uwagę, iż grupa chorych mających bezwzględne przeciwwskazania do jakiegokolwiek CTH opartej na platynach a jednocześnie kwalifikująca się do leczenia P+EV będzie niewielka. Obecnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na pochodnych platyny stosowana jest monoterapia gemcytabiną lub połączenie paklitaksel i gemcytabina. Pacjenci z przeciwwskazaniami do jakiegokolwiek CTH opartej na platynach mogą być kwalifikowani do monoterapii lekiem anty-PD(L)-1 w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1, jednak jest to wskazanie nierefundowane w Polsce. Ww. postępowanie jest wymieniane w zaleceniach PTOK, EAU oraz NCCN, wg zaleceń ESMO nie powinno być to postępowanie rutynowe. Wśród potencjalnych problemów związanych z aktualnie dostępnym leczeniem, ekspert wymienia niezadowalające wyniki leczenia u pacjentów poddawanych CTH 1. linii a w przypadku ok. 40% pacjentów – brak możliwości kwalifikacji do leczenia z powodu złego stanu sprawności, chorób współistniejących etc. Dlatego też istotnym rozwiązaniem w opinii eksperta jest refundacja nowych technologii w ramach 1. linii leczenia, objęcie refundacją pembrolizumabu u chorych z progresją choroby w trakcie lub po CTH 1. linii oraz objęcie refundacją terapii celowanej u chorych ze zdefiniowanymi zaburzeniami molekularnymi.

CTH, chemioterapia; KW, konsultant wojewódzka/i; NIO-PIB, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy; OS, przeżycie całkowite; P+EV, pembrolizumab + enfortumab wedotyny; PFS, przeżycie wolne od progresji

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.141 FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - **awelumab** stosowany w I linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
 - **niwolumab** stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0;
 - **niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną** stosowany w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
 - **pembrolizumab** stosowany 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 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);
 - **erdafitynib** stosowany w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi fgfr3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61), nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (ICD-10: C68), z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - **karboplatyna,**
 - **cisplatyna,**
 - **cyklofosfamid,**
 - **dakarbazyna,**
 - **doksorubicyna,**
 - **etopozyd,**
 - **gemcytabina,**
 - **ifosfamid** (z wyjątkiem raka gruczołu krokowego),
 - **winkrystyna,**
 - **winorelbina,**
 - **temozolomid** (bez raka gruczołu krokowego),
 - **irynotekan** (wyłącznie dla ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - **metotreksat** (wyłącznie dla ICD-10: C66 – nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - **paklitaksel** (wyłącznie dla ICD-10: C67 – pęcherz moczowy),
 - **octan abirateronu** (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - **bikalutamid** (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - **docetaksel** (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemCarbo) +/- możliwość zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby	Opcje leczenia stosowane w aktualnej praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne kliniczne, finansowane ze środków publicznych w ramach katalogu C (chemioterapia, CTH) oraz katalogu B (terapia podtrzymująca awelumabem). Dostępne są dowody naukowe bezpośrednio porównujące CTH opartą na platynach z pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV). Należy podkreślić, że sama terapia awelumabem nie stanowi odpowiedniej technologii alternatywnej, gdyż jest to terapia podtrzymująca, stosowana po zakończeniu 1. linii CTH i opartej o pochodne platyny, u chorych którzy wykazali minimum stabilizację choroby (tj. u chorych którzy przebyli już 4-6 tyg. kurs chemioterapii i zostali wyselekcjonowani do terapii awelumabem ze względu na odpowiedź na chemioterapię).	Wybór prawidłowy na moment złożenia wniosku refundacyjnego.

Komentarz analityków Agencji

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, wybór komparatorów wydaje się być prawidłowy, znajduje odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów klinicznych. Należy jednak podkreślić, że od lipca 2025 r. we wnioskowanym wskazaniu finansowana jest również chemioimmunoterapia niwolumabem w skojarzeniu gemcytabina i cisplatyną (gdzie leczenie w 1. linii trwa maks. 24 miesiące).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami	- badania porównujące wyniki w różnych subpopulacjach chorych (bez wyników w populacji całkowitej), - badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska	-
Interwencja	pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev) w 1. linii leczenia w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL, dalej P+EV	badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia P+EV	-
Komparator	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemCarbo) ± terapia podtrzymująca awelumabem (u pacjentów bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej na platynie)	nie określono	Należy podkreślić, że od lipca 2025 r. refundowane jest połączenie niwolumabu z gemcytabiną i cisplatyną, które stanowi alternatywę dla wnioskowanej technologii. Natomiast na dzień złożenia wniosku komparatory wskazane przez wnioskodawcę wydają się być prawidłowe.
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - odpowiedź na leczenie, - jakość życia (QoL), - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs)	- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia	-
Typ badań	- badania pierwotne prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną, - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, - opracowania z cechami przeglądu systematycznego, - publikacje w językach: angielskim i polskim	- poglądowy/przeglądowy charakter publikacji, - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), - badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji, - brak publikacji pełnotekstowej	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; P+EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) we wnioskowanym wskazaniu, dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier), Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination, z datą odcięcia – 12 marca 2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 26 czerwca 2025 r. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

Odnaleziono natomiast dwie dodatkowe publikacje - **Gupta 2025**¹ (ocena wpływu terapii P+EV na jakość życia i kontrolę bólu) oraz **Powles 2025**² (pełny tekst publikacji dot. skuteczności i bezpieczeństwa P+EV dla 2,5-letniej mediany obserwacji) – potwierdzające i uzupełniające wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 opisanego przez wnioskodawcę. Przedstawiono również dodatkową publikację **FDA Brave 2024** w zakresie wyników dla populacji poddanej leczeniu podtrzymującemu awelumabem.

Dodatkowe dane uwzględnione w ww. publikacjach zostały opisane w odpowiednich rozdziałach poniżej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV), do analizy klinicznej włączono przede wszystkim:

- **RCT KEYNOTE-A39 / EV-302** (Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024) dot. skuteczności klinicznej (w tym jakości życia) i bezpieczeństwa P+EV vs chemioterapia (CTH) oparta o platyny w populacji dorosłych z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem urotelialnym (którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej);
- **wielokohortowe badanie KEYNOTE-869 / EV-103** (Hoimes 2023, Milowsky 2024, O'Donnell 2023) dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania m. in. P+EV w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego / przerzutowego, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (populacja węższa niż wnioskowana);
- **7 przeglądów systematycznych:** Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024 oraz Yajima 2025.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej realizowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jednak w lutym 2025 r., na sympozjum poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego American Society of Clinical Oncology (ASCO) przedstawiono wstępne wyniki dwóch badań RWE przeprowadzonych odpowiednio w Niemczech (**Zschaebitz 2025**³, 19 ośrodków, n=215) i Austrii (**Niedersuess-Beke 2025**⁴, 17 ośrodków, n=103), które wydają się spójne z wynikami badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302.

¹ Gupta S, Lorient Y, Van der Heijden MS, Bedke J, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (EV-302): patient-reported outcomes from an open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2025 Jun;26(6):795-805.

² Powles TB, Van der Heijden MS, Lorient Y, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: 2.5-Year Median Follow-Up of the Phase III EV-302/KEYNOTE-A39 Trial. *Ann Oncol.* 2025 May 29:S0923-7534(25)00762-8. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00762-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00762-8/fulltext) [dostęp 26.06.2025]

³ Zschaebitz D., Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: First results on outcomes and safety in a German multicenter real-world patient cohort (GUARDIANS). *J Clin Oncol* 2025; 43, suppl 5; 715. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/242799> [dostęp 26.06.2025]

⁴ Niedersuess-Beke D., Treatment, tolerability and outcomes of enfortumab vedotin plus pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma: An analysis of the Austrian enfortumab registry. *J Clin Oncol* 2025; 43, suppl 5; 736. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/243006> [dostęp 26.06.2025]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 <i>(NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma US; Merck Sharp and Dohme i Seagen	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją Liczba ośrodków: 185 ośrodków w 25 krajach Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: badanie otwarte, ale ocena punktów końcowych była przeprowadzana przez zaślepioną, niezależną komisję (BICR) Typ hipotezy: <i>superiority</i> Interwencja: pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) - EV wlew dożylny w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, maks. 125 mg na dawkę, 1. i 8. dnia; - pembrolizumab (P) wlew dożylny w dawce 200 mg po wlewie EV w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu (maks. 35 cykli) Komparator: chemioterapia (CTH) oparta na platynach, tj.: - gemcytabina (Gem) dożylnie, w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) w 1. i 8. dniu oraz cisplatyna (Cis) dożylnie, w dawce 70 mg/m² p.c.) lub karboplatyna (Carbo) dożylnie, w dawce odpowiadającej powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wynoszącej 4,5-5 mg/ml/min, (obliczona za pomocą wzoru Calverta) w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu; + dozwolone zastosowanie leczenia podtrzymującego (np. awelumabem, jeśli dostępny); Mediana follow-up: - pierwsza ocena śródkresowa – analiza główna (data odcięcia: 8.08.2023 r.): 17,2 mies. (Powles 2024); - kolejna ocena śródkresowa – analiza o wydłużonym o 12 mies. okresie obserwacji (data odcięcia: 8.08.2024 r.): 29,1 mies. (Powles 2025) Liczba pacjentów: populacja ITT, n=886 - P+EV: 442 - GemCis/GemCarbo: 444	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek ≥18 lat; - udokumentowana diagnoza nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka urotelialnego (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej) i choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.; - pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego w przypadku raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (z wyj. pacjentów po CTH neoadjuwantowej z nawrotem >12 mies. od zakończenia terapii; pacjentów po uzupełniającej CTH po cystektomii z nawrotem >12 mies. od zakończenia terapii); - chorzy kwalifikujący się do otrzymania CTH zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w ocenie badacza; - stan sprawności ECOG 0-2^a; - odpowiednia czynność hematologiczna i narządowa, zgodnie z wyjściową definicją wartości laboratoryjnych; - kobiety w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążowego, abstynencją/stosowaniem środków antykoncepcyjnych, niekarmiące piersią, nie oddające komórek jajowych; - adekwatnie mężczyźni utrzymujący abstynencję seksualną i wstrzymujący się od oddawania nasienia; Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, Aneks 14.5., Tabela 68. Kryteria wykluczenia, m.in.: - stosowanie wcześniej leczenia m.in. EV lub koniugatów przeciwciało-lek MMAE, inhibitora PD-(L)-1 (m.in. atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab lub awelumab), środkami w kierunku innego stymulującego lub współhamującego receptor komórek T, leczenia przeciwnowotworowego obejmującego CTH, leki biologiczne lub środki badawcze, jeśli nie ukończono leczenia na 4 tyg. przed 1. dawką badanego leku (dopuszczalne leczenie hormonalne lub antyhormonalne); - pacjenci z oszacowaną oczekiwaną długością życia poniżej 12 tyg.; - pacjenci z chorobami współistniejącymi jak np. niekontrolowana cukrzyca, aktywne zakażenia – gruźlica, WZW B, HIV; inne nowotwory; - przerzuty do OUN; - pacjenci po przeszczepach lub poważnych zabiegach operacyjnych; - nadwrażliwość na którykolwiek schemat leczenia;	Pierwszorzędowe: - przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie BICR, - przeżycie całkowite (OS), Drugorzędowe: - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - PFS w ocenie badacza, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do pogorszenia i zmiana nasilenia bólu (TTPP); - jakość życia, - bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, AEs)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Szczegółowe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy, Aneks 14.5., Tabela 68.	
KEYNOTE-869 / EV-103 <i>(NCT03288545, Hoimes 2023, Milowsky 2024, O'Donnell 2023)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma Global Development, Inc.	Typ: otwarte, wielokohortowe, wieloośrodkowe badanie fazy Ib/II, które obejmowało - kohortę dostosowywania dawki (ang. dose escalation, DE), - kohorty ekspansji (kohorty od A do G), - oraz randomizowaną kohortę (kohorta K) z dwoma ramionami leczenia (ramię P+EV i ramię EV w monoterapii). Liczba ośrodków: 106 ośrodków, głównie w USA, ale i w Kanadzie, Francji, we Włoszech, Puerto Rico i Hiszpanii Randomizacja: tak dla kohorty K, 1:1 Zasłепienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: nd Interwencja: P+EV lub EV - W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki u pacjentów leczonych EV w dawce 1,25 mg/kg w skojarzeniu z P (wlew dożylny w dawce 200 mg w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu) w ramach 1. linii leczenia w 3 kohortach: DE, A oraz K. Mediana follow-up: - kohorta DE + A: 44,7 mies. - kohorta A: 44,6 mies. - kohorta K: 14,8 mies. Liczba pacjentów: N=201, - kohorta DE, n=10 - kohorta A, n=40 - kohorta K, n=151 (P+EV 77 osób, EV w monoterapii 74 osób)	Kryteria włączenia: <u>ogółem:</u> - histologicznie udokumentowany, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1 - pacjenci kwalifikujący się do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1. <u>dla kohorty A i K:</u> - brak kwalifikacji do leczenia cisplatyną (+ spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów): - kohorta A: CrCL ≥ 30, < 60 ml/min, ECOG 2, utrata / dysfunkcja słuchu, wiek i/lub alergia na cisplatynę; - kohorta K: GFR ≥ 30, < 60 ml/min, ECOG 2, ubytek słuchu stopnia ≥ 2 lub niewydolność serca III stopnia według NYHA (pacjenci z ECOG 2 musieli dodatkowo mieć Hgb ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min i brak niewydolności serca III klasy NYHA); - brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego, w tym leczenia CTH uzupełniającego / neoadjuwantową zawierającą platynę w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia, m.in.: - neuropatia czuciowa / ruchowa ≥ 2 st.; - aktywne zapalenie rogówki / owrzodzenie rogówki; - niekontrolowana cukrzyca, - zapalenie płuc - stany wymagające stosowania dużych dawek steroidów lub innych środków immunosupresyjnych; - choroba autoimmunologiczna w wywiadzie (dla kohorty DE i A) lub aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat (kohorta K); - uczestnicy, którzy przebyli niedawno (< 6 mies.) zdarzenie sercowo-naczyniowe (tj. udar, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego); - pacjenci z niewydolnością serca klasy III–IV według NYHA (kohorta DE i A) oraz osoby z niewydolnością serca klasy IV według NYHA (kohorta K).	Kohorta DE: - bezpieczeństwo i tolerancja leczenia P+EV (pierwszorzędowy) - ustalenie dawki EV (drugorzędowy); Kohorta A: - bezpieczeństwo i tolerancja P+EV po ustaleniu dawki EV (pierwszorzędowy); - skuteczność kliniczna (drugorzędowy); Kohorta K: - ORR wg BICR (pierwszorzędowy); - ORR wg badacza (drugorzędowy); - PFS (drugorzędowy); - OS (drugorzędowy);

a) Pacjenci z ECOG=2 muszą dodatkowo spełniać kryteria: hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA.

AKL, analiza kliniczna; BICR, niezależna, zasłепiona komisja oceniająca; CTH, chemioterapia; DE, dostosowywanie dawki leku (ang. dose escalation); ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; EV, enfortumab wedotyny; GemCis, gemcytabina + cisplatyna; GemCarbo, gemcytabina + karboplatyna; GFR, wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis); NYHA, Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association) służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca; ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie; OS, przeżycie całkowite; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; P+EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; PFS, przeżycie wolne od progresji

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie. Natomiast należy mieć na uwadze, że ww. RCT miało charakter otwarty a brak zaślepienia w kontekście subiektywnych punktów końcowych jak np. jakość życia czy zdarzenia niepożądane, mógł mieć wpływ na ich wyniki. Mimo to pierwszorzędkowy punkt końcowy, tj. PFS był oceniany przez niezależną, zaślepioną komisję (BICR), co może ograniczać wpływ ww. ograniczenia.

W przypadku pozostałych badań pierwotnych opisanych przez wnioskodawcę, szczegółową ocenę ich jakości uwzględniono w AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

„Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Jakość randomizowanych badań pierwotnych w niniejszej analizie oceniano za pomocą skali Cochrane. Zgodnie z oceną Cochrane, badanie charakteryzowało niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono jako nieznane.

Wybór formy open-label jest uzasadniony z kilku kluczowych powodów. Profil działań niepożądanych specyficzny dla immunoterapii, koniugatu przeciwciało-lek i chemioterapii, jak również różnice w długości analizowanych terapii sprawiają, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze iluzoryczne.

Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny może prowadzić do rzadkich, ale charakterystycznych dla tych terapii działań niepożądanych, niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc w przypadku pembrolizumabu oraz reakcji skórnych w przypadku enfortumabu wedotyny. Natomiast u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) często obserwuje się objawy uszkodzenia szpiku kostnego, takie jak neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofili czy zmniejszenie liczby płytek krwi, występują rzadziej u pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Otwarty charakter badania pozwolił również na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną immunoterapią oraz koniugatem przeciwciało-lek.

Ponadto, trudność w skutecznym zaślepieniu wynikała z możliwości podawania dwóch różnych terapii w grupie kontrolnej, tj. cisplatyny i gemcytabiny. Należy uznać, że biorąc pod uwagę powyższe kwestie, władze regulatory zatwierdziły projekt badania jako open-label.

Należy jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną i w tym przypadku wydaje się, że zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Punkty końcowe oceniane w oparciu o czynniki subiektywne (tj. przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie) były analizowane przez niezależny komitet radiologiczny, który działał w sposób zaślepiony (zaślepiony, niezależny przegląd centralny) w oparciu o ściśle określone kryteria RECIST. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania.

Podsumowując, badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń”.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

„Biorąc pod uwagę stosunkowo małą liczbę badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego do przeglądu systematycznego włączono dodatkowo wielokohortowe badanie fazy Ib/II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo m. in. pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego, jednak tylko u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (badanie KEYNOTE-869/EV-103).

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano również 6 opracowań wtórnych (Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monterio 2024, Yanagisawa 2025 i Zhao 2024), w których analizowano wyniki badań KEYNOTE-A39/EV-302 i KEYNOTE-869/EV-103. Badanie Charakteryzują się jednak niską jakością w skali

AMSTAR 2 ze względu na brak zarówno w domenach krytycznych, jak i niekrytycznych. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W przypadku analizy efektywności praktycznej pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analizowane wskazanie dla pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny zostało zarejestrowane stosunkowo niedawno (sierpień 2024 r., Keytruda EMA, Padcev EMA), co może mieć wpływ na brak opublikowanych pełnotekstowych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zidentyfikowano jednak dwa badania w formie abstraktów konferencyjnych przedstawionych w 2025 r. na sympozjum American Society of Clinical Oncology (ASCO)".

Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy klinicznej odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane z odpowiednią grupą kontrolną, stanowiącą komparator dla wnioskowanej technologii – RCT KEYNOTE-A39 / EV-302. Niemniej było to badanie III fazy, z dużą próbą badawczą i okresem obserwacji adekwatnym do oczekiwanego czasu przeżycia pacjentów (mediana okresu obserwacji do 29,1 mies.), z dobrze reprezentowanymi podgrupami chorych. Wyniki tego badania zostały uzupełnione i potwierdzone w ramach licznych opracowań wtórnych, stanowiących w dużej mierze porównania pośrednie (metaanalizy) wnioskowanej technologii P+EV z chemioterapią opartą na platynach (CTH).

Trzeba mieć jednak na uwadze, że RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 będące porównaniem bezpośrednim P+EV z CTH dotyczyło nieznacznie szerszej populacji niż uwzględniona w kryteriach włączenia do proponowanego programu lekowego, uwzględniając m.in. pacjentów z oceną ECOG 2, czyli w gorszym stopniu sprawności. Z kolei, do ww. badania nie mogli być kwalifikowani pacjenci po wcześniejszej immunoterapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1, a w programie dopuszczono natomiast możliwość rozpoczęcia P+EV u chorych, u których zastosowano uprzednio ww. inhibitor jako leczenie adjuwantowe, pod warunkiem co najmniej 12 mies. okresu do nawrotu nowotworu. Ponadto w protokole badania uwzględniano ograniczenie poszczególnych składowych terapii do określonej liczby cykli leczenia, w programie lekowym nie ma takich ograniczeń (np. do 6 cykli CTH, do 35 cykli terapii pembrolizumabem). Odmienność porównywanych schematów leczenia w zakresie ww. ograniczeń liczby cykli mogła przełożyć się na analizowane wyniki badania, np. znacząco większa ekspozycja na P+EV oznaczała dłuższy czas narażenia na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, co mogło wpłynąć na porównawczą ocenę bezpieczeństwa P+EV względem CTH. Należy wspomnieć też o otwartym charakterze badania, gdzie brak zaślepienia mógł wpłynąć na wynik subiektywnych punktów końcowych badania. Jednak pierwszorzędowy punkt końcowy tj. przeżycie wolne od progresji (PFS) został już oceniony przez niezależną i zaślepioną komisję (BICR).

Załączone do analizy klinicznej opracowania wtórne były niskiej bądź krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR-2, mimo to wskazywały na korzystny profil wnioskowanej terapii skojarzonej.

Dane dot. badań efektywności praktycznej P+EV zaczerpnięto ze wstępnych doniesień konferencyjnych (Zschaebitz 2025, Niedersuess-Beke 2025), nie było możliwe odniesienie się szczegółowo do ich treści.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, oprócz niżej opisanego **RCT KEYNOTE-A39 / EV-302** (Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024) dot. porównania skuteczności i bezpieczeństwa P+EV vs CTH oparta na platynach, uwzględniono też **7 przeglądów systematycznych** (głównie z metaanalizą; Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024, Yajima 2025) wskazujących m.in. na **spójne wnioski** w zakresie porównania terapii P+EV ze standardową CTH z ww. RCT KEYNOTE-A39 / EV-302. Niezależnie od zastosowanych metod statystycznych i zakresu terapii włączonych do metaanaliz, terapia P+EV była związana z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR).

W przeglądzie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki wielokohortowego badania klinicznego **KEYNOTE-869 / EV-103** (Hoimes 2023, Milowsky 2024, O'Donnell 2023) dot. skuteczności bezpieczeństwa stosowania P+EV lub EV. Wyniki tego badania podkreślają skuteczność terapii P+EV w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR, ok. 64,5% w kohorcie K) i wskaźników przeżycia (12 mies. OS i PFS, odpowiednio 80,7 % i 55,1% w kohorcie K, mediany nie zostały osiągnięte), w 1. linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Zdarzenia niepożądane (AEs) dla ww. terapii skojarzonej są spójne z AEs raportowanymi wcześniej dla monoterapii i nie powodują pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ C30, BPI SF i EQ-5D-5L. Szczegółowe wyniki w zakresie badania KEYNOTE-869 / EV-103 zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.1.

Z kolei, wspomniane w przeglądzie wstępne wyniki (w formie abstraktów konferencyjnych) dwóch badań efektywności praktycznej niemieckiego **RWE Zschaebitz 2025** (n=215) i austriackiego **RWE Niedersuess-Beke 2025** (n=103) wydają się być spójne z wynikami badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało odpowiednio 60,7% pacjentów w Zschaebitz 2025 i 65,9% chorych w Niedersuess-Beke 2025. Mediana OS w obu przypadkach nie została osiągnięta ze względu na zbyt krótki okres obserwacji. Natomiast w RWE Zschaebitz 2025, mediana PFS wyniosła 13 mies. [95%CI: 4,5; 21,5], co było zgodne z wynikiem PFS w badaniu rejestracyjnym RCT KEYNOTE-A39/EV-302. Najczęstszymi AEs związanymi z leczeniem były: obwodowa neuropatia czuciowa i toksyczność skórna. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 11.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla P+EV

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o otwarte, randomizowane badanie 3 fazy z grupą kontrolną o akronimie **RCT KEYNOTE-A39 / EV-302** (NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025), którego główny cel stanowiło porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumab z enfortumabem wedotyny (P+EV; n=442) vs chemioterapia (CTH, n=444) oparta na platynach, w populacji chorych na uprzednio nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego.

RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Najważniejsze dane i wyniki uzyskane w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 zostały wyekstrahowane z publikacji głównej – Powles 2024 (**analiza główna** z datą odcięcia 08.08.2023 r., **mediana czasu obserwacji 17,2 mies.**) oraz z publikacji Powles 2025 dla **przedłużonej obserwacji o 12 mies.** (data odcięcia 08.08.2024 r.; **mediana czasu obserwacji 29,1 mies.**).

Do badania włączono **886 pacjentów** spełniających kryteria włączenia (populacja ITT), z czego **442 przydzielono losowo do grupy leczonej P+EV a 444 pacjentów do grupy kontrolnej – CTH w oparciu o platyny**. W grupie interwencji **P+EV**, EV podawano w dożylnych wlewach (i.v.) w dawce 1,25 mg/kg masy ciała (m.c.; maks. 125 mg na dawkę) w 1. i 8. dniu cyklu, a pembrolizumab (P) w dawce 200 mg i.v. w 1. dniu każdego 3-tyg. cyklu leczenia (zaraz po infuzji EV). W grupie kontrolnej **CTH**, w zależności od możliwości kwalifikacji pacjenta do leczenia cisplatyną, pacjenci otrzymywali połączenie **GemCis i.v.** (gemcytabina 1000 mg/m² w 1 i 8 dniu każdego 3-tyg. cyklu + cisplatyna 70 mg/m² p.c., w 1 lub 2 dniu każdego 3-tyg. cyklu; n=242) **albo GemCarbo i.v.** (gemcytabina 1000 mg/m² w 1 i 8 dniu każdego 3-tyg. cyklu + karboplatyna podawana w dawce równoważnej AUC 4,5 mg/ml/min lub AUC 5 mg/ml/min, wyliczonej wg wzoru Calverta; w dniu 1 każdego 3-tyg. cyklu; n=202). W grupie kontrolnej CTH było dozwolone zastosowanie leczenia podtrzymującego (np. awelumabem) po wdrożonej CTH, w ośrodkach/regionach geograficznych, w których taka opcja była dostępna. W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej linii terapii, wystąpienia

niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (dla CTH – 6 cykli; dla pembrolizumabu – 35 cykli; a w przypadku EV – nie określono).

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania stanowiły **wskaźniki przeżycia, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz przeżycie całkowite (OS)**.

Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. odsetek odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR, wg oceny BICR) i czas trwania tej odpowiedzi (DOR), zmienne związane z jakością życia zależną od zdrowia (m.in. wg European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Core 30, EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L) oraz profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, AEs).

Ocenę skuteczności klinicznej P+EV przeprowadzono generalnie w populacji ITT (głównie wskaźniki przeżycia), a wyniki związane z oceną odpowiedzi na leczenie oceniano u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania (kryteria RECIST 1.1.). Oceny jakości dokonano wśród pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku w badaniu i odpowiedzieli wyjściowo na co najmniej jedno pytanie kwestionariuszowe. W ocenie bezpieczeństwa P+EV uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku w badaniu, w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (ang. As Treated).

Charakterystyka populacji

Wśród populacji ITT, dane wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami i reprezentatywne dla całej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym (odpowiadając rzeczywistej epidemiologii choroby).

Mediana wieku badanych wyniosła 69 lat, a większość stanowili mężczyźni (ok. 76-78% w obu grupach). Dominowała populacja pochodzenia kaukaskiego (ok. 65-70% badanych w obu grupach). Większość chorych była w dobrym stanie sprawności ECOG 0-1 (>96%), ale z rakiem przerzutowym (ok. 95% badanych). Najwięcej przypadków pierwotnego umiejscowienia nowotworu dotyczyła dolnych dróg moczowych (ok. 69% w grupie P+EV i 76% w grupie CTH). Najczęstszym miejscem zlokalizowanych przerzutów były narządy trzewne (ok. 72%; głównie płuca i wątroba). Większość badanych w obu grupach kwalifikowało się do leczenia cisplatyną (ok. 53-55%).

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowe punkty końcowe – wskaźniki przeżycia (PFS i OS)

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w ocenie BICR

Zgodnie z wynikami analizy głównej (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.), wykazano **55% istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u chorych leczonych P+EV** względem CTH (HR=0,45; 95%CI: 0,38; 0,54; $p < 0,001$). Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH, co wskazywało na **blisko 2-krotne wydłużenie mediany PFS** względem CTH opartej na platynach. Wskaźnik PFS po 6-, 12- i 18 mies. od rozpoczęcia leczenia dla porównania P+EV vs CTH kształtował się na poziomie odpowiednio 72,8% vs 60,7%, 50,7% vs 21,6% i 43,9% vs 11,7%.

W wydłużonym o 12 mies. okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 29,1 mies. [ok. 2,5 roku]), **zaobserwowano utrzymanie się przewagi P+EV nad CTH w zakresie PFS wykazanej w analizie głównej**. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P+EV względem CTH: HR=0,48 (95% CI: 0,41; 0,57), $p < 0,00001$. Mediany PFS w obu badanych grupach nie uległy zmianie w stosunku do wyników analizy głównej.

Wskaźnik PFS został poddany również analizie w podziale na podgrupy w zakresie zmiennych demograficznych i klinicznych. Pacjenci w grupie P+EV uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Jedynie w przypadku podgrupy chorych z pośrednim stopniem ekspresji nektyny-4 w tkankach guza nowotworowego poprawa ta nie była istotna statystycznie (mała grupa pacjentów, ok. 12%). Jednak trzeba mieć na uwadze, że wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Należy dodać, że zgodnie z treścią publikacji FDA Brave 2024, na 444 chorych wylosowanych do grupy CTH, blisko 55% pacjentów (n=242) kwalifikowało się do podania leczenia podtrzymującego awelumabem, a 30% chorych (n=131) otrzymało to leczenie. Mediany PFS, biorąc pod uwagę analizę w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym, były zbliżone do oszacowanych w populacji ITT dla P+EV (12,7 mies.) i CTH (6,3 mies.). Oszacowany we wspomnianej subpopulacji HR był tożsamy z uzyskanym w populacji ITT, a przewaga P+EV nad CTH w subpopulacji pacjentów, którzy mogli być leczeni awelumabem po CTH była istotna statystycznie (HR=0,450, 95%CI: 0,373; 0,542). Wyniki te należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że nie wszyscy uprawnieni pacjenci rzeczywiście otrzymali

awelumab i może zaniżać to skuteczność ramienia CTH. Jak również istnieje ryzyko narażenia na błąd przeżywalności (ang. survivor selection bias), czyli efekt tego, że tylko pacjenci w lepszym stanie lub dłużej żyjący mieliby szansę otrzymać terapię późniejszą, co zakłócałoby porównanie.

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza główna (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) wykazała, że **ryzyko zgonu było o 53% mniejsze w grupie P+EV niż w grupie CTH**, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie (HR=0,47; 95%CI: 0,38; 0,58; $p < 0,001$). Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 31,5 mies., a w grupie CTH – 16,1 mies., co wskazywało na **blisko 2-krotne wydłużenie mediany OS w grupie P+EV** w porównaniu do CTH opartej na platynach. Wskaźnik OS po 6-, 12- i 18 mies. od rozpoczęcia leczenia dla porównania P+EV vs CTH kształtował się odpowiednio na poziomie 90,2% vs 81,9%; 78,2% vs 61,4% oraz 69,5% vs 44,7%.

W wydłużonym o 12 mies. okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 29,1 mies. [ok. 2,5 roku]), **zaobserwowano utrzymanie się przewagi P+EV nad CTH w zakresie OS wykazanej w analizie głównej**. Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P+EV a HR wyniósł 0,51 (95%CI: 0,43; 0,61), $p < 0,00001$. **Mediana OS w grupie P+EV uległa zwiększeniu (33,8 mies.) a w przypadku CTH niewielkiej redukcji – 15,9 mies..**

Podobnie jak w przypadku PFS, przeprowadzono analizę w podziale na podgrupy w zakresie zmiennych demograficznych i klinicznych. Pacjenci leczeni P+EV uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Zauważalnie mniejszy niż w populacji ITT i nieistotny statystycznie efekt P+EV zaobserwowano jedynie w przypadku podgrupy chorych leczonych w Ameryce Płn., co zgodnie z analizą FDA Brave 2024 mogło wynikać ze znacząco większego wykorzystywania leczenia podtrzymującego i nowoczesnych terapii kolejnych linii w ramieniu CTH w porównaniu z innymi regionami świata.

W przypadku uwzględnienia podgrupy pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym, zgodnie z publikacją FDA Brave 2024, oszacowany HR zgonu był porównywalny do uzyskanego w populacji ITT i wyniósł odpowiednio 0,465 vs 0,47, a przewaga P+EV nad CTH w tej podgrupie była istotna statystycznie. Jednak podobnie jak w przypadku wskaźnika PFS, wyniki te należy traktować z ostrożnością.

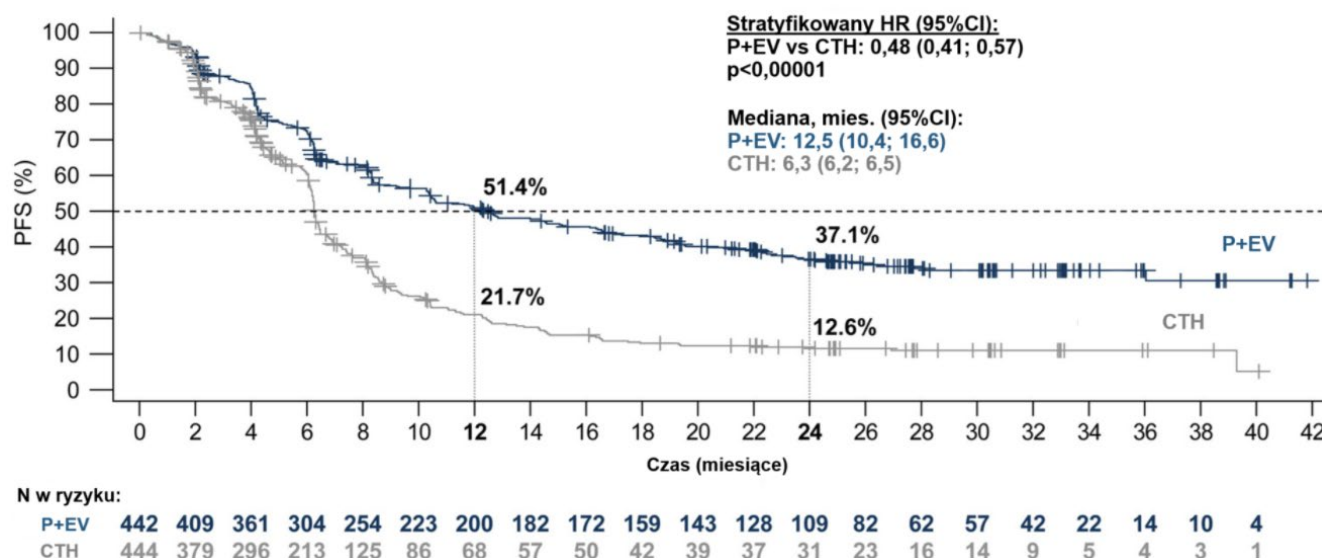
Szczegółowe wyniki w zakresie PFS i OS znajdują się w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych w zakresie przeżycia dla P+EV vs CTH, w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Punkt końcowy	mediana obs. [mies.]	RCT KEYNOTE-A39 / EV-302						
		P+EV, n=442			CTH, n=444			HR (95%CI), p
		n (%)	estymator K-M % (95%CI) ^a	mediana (95%CI) [mies.]	n (%)	estymator K-M % (95%CI) ^a	mediana (95%CI) [mies.]	
PFS, populacja ITT, ocena wg BICR	17,2	223 (50)	6 mies.: 72,8 (68,3; 76,8) 12 mies.: 50,7 (45,6; 55,5) 18 mies.: 43,9 (38,5; 49,1)	12,5 (10,4; 16,6)	307 (69)	6 mies.: 60,7 (55,7; 65,4) 12 mies.: 21,6 (17,2; 26,2) 18 mies.: 11,7 (8; 16,1)	6,3 (6,2; 6,5)	0,45 (0,38; 0,54), p<0,001
	29,1	262 (59)	12 mies.: 51,4 24 mies.: 37,1	12,5 (10,4; 16,6)	317 (71)	12 mies.: 21,7 24 mies.: 12,6	6,3 (6,2; 6,5)	0,48 (0,41; 0,57), p<0,00001
OS, populacja ITT	17,2	133 (30)	6 mies.: 90,2 (87; 92,6) 12 mies.: 78,2 (73,9; 81,9) 18 mies.: 69,5 (64,4; 74,1)	31,5 (25,4; NE)	226 (51)	6 mies.: 81,9 (77,9; 85,2) 12 mies.: 61,4 (56,6; 65,9) 18 mies.: 44,7 (39,2; 50,1)	16,1 (13,9; 18,3)	0,47 (0,38; 0,58), p<0,001
	29,1	203 (46)	12 mies.: 77,7 24 mies.: 60,1	33,8 (26,1; 39,3)	297 (67)	12 mies.: 61,1 24 mies.: 35,4	15,9 (13,6; 18,3)	0,51 (0,43; 0,61), p<0,00001

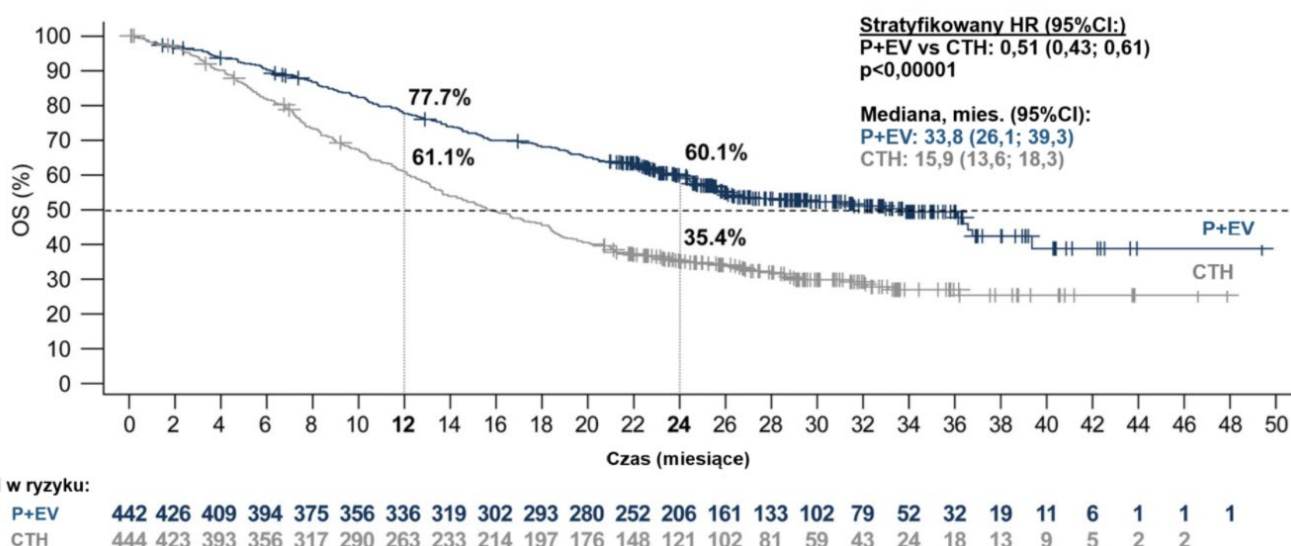
a) 95% CI podano, jeśli był dostępny. Estymator K-M % odnosi się do estymatora Kaplana-Meiera (ang. Kaplan–Meier estimator) i wyrażonego w procentach prawdopodobieństwa przeżycia lub braku zdarzenia w danym czasie.

BICR, zaślepiona, niezależna komisja oceniająca; CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia oparta na platynach; HR, hazard względny; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; NE, nie wyznaczalne; OS, przeżycie całkowite; P+EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyn; PFS, przeżycie wolne od progresji



Rysunek 1. Analiza PFS wg BICR w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Opracowanie na podstawie: Powles 2025. Data odcięcia danych: 8.08.2024 (mediana obserwacji: 29,1 mies.)
BICR, zaślepiena, niezależna komisja oceniająca; CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia oparta na platynach; HR, hazard względny; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; P+EV, pembrolizumab + enfortumab wedotyny; PFS, przeżycie wolne od progresji



Rysunek 2. Analiza OS w populacji ITT – krzywa Kaplana-Meiera, w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Opracowanie na podstawie: Powles 2025. Data odcięcia danych: 8.08.2024 (mediana obserwacji: 29,1 mies.)
CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia oparta na platynach; HR, hazard względny; ITT, populacja zgodna z intencją leczenia; OS, przeżycie całkowite; P+EV, pembrolizumab + enfortumab wedotyny;

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 zdefiniowano jako proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była „potwierdzona” odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR). Za odpowiedź „potwierdzoną” uznawano odpowiedź utrzymującą się po co najmniej 4 tyg. od wystąpienia odpowiedzi początkowej.

W analizie głównej (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.), **potwierdzona ORR występowała istotnie statystycznie częściej w grupie P+EV niż w grupie CTH (odpowiednio 68% vs 44%; p < 0,001). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta w grupie P+EV (n/o; 95%CI: 20,2; NE), a w grupie CTH wyniosła 7 mies. (95%CI: 6,2; 10,2). Szacowane odsetki pacjentów z ORR utrzymującą się po upływie 6, 12 i 18 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 85,9% vs 60,6%, 67,3% vs 35,2% oraz 59,6% vs 19,3%,**

odpowiednio w grupach P+EV vs CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili jednak statystycznego porównania czasu do uzyskania ORR pomiędzy badanymi grupami.

W przypadku **analizy wydłużonej** (mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.) **wyniki dla ORR są spójne z wynikami w analizie głównej**, przy czym w obu grupach zwiększył się odsetek pacjentów z CR (odpowiednio 30% w grupie P+EV i 15% w grupie CTH). Z kolei, w analizie wydłużonej mediana DOR została osiągnięta w grupie P+EV i wyniosła 23,3 mies. vs 7,0 mies. w grupie CTH. Zatem **przeciętny czas trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią na P+EV był ponad 3-krotnie dłuższy niż w grupie CTH**. Szacowane odsetki pacjentów z ORR utrzymującą się po upływie 12 i 24 mies. wyniosły 67,5% vs 35,1% oraz 49,4% vs 24%, odpowiednio w grupach P+EV vs CTH.

Jakość życia

W RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 wśród zmiennych dot. jakości życia badanych analizowano: czas do pogorszenia bólu (ang. time to pain progression, TTPP) wg kwestionariusza BPI-SF (ang. Brief Pain Inventory Short-Form⁵); średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie najgorszego bólu w 26. tygodniu wg ww. kwestionariusza BPI-SF; średnie wyniki i zmianę w porównaniu z wartością wyjściową wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i skali VAS. Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki dot. TTPP wg kwestionariusza BPI-SF oraz ogólnej jakości życia pacjenta wg EORTC QLQ-C30. Pozostałe punkty końcowe zostały szczegółowo opisane w AKL wnioskodawcy.

- Czas do pogorszenia bólu (TTPP) wg kwestionariusza BPI-SF

Progresję dolegliwości bólowych zdefiniowano jako (1) zwiększenie o ≥ 2 punkty (zmiana istotna dla pacjenta) wyniku w pytaniu 3 kwestionariusza BPI-SF⁶ (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin) względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych ocenach lub (2) rozpoczęcie leczenia bólu nowym (względem stanu wyjściowego) lekiem opioidowym, którego stosowanie zostało utrzymane w ≥ 2 kolejnych ocenach, zgodnie z odpowiedziami na pytanie 7 kwestionariusza BPI-SF⁷; w zależności od tego, które z opisanych zdarzeń wystąpi jako pierwsze.

Zgodnie z wynikami analizy głównej badania (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.), do progresji dolegliwości bólowych wg BPI-SF doszło u ok. 43% pacjentów w grupie P+EV i u blisko 41% chorych w grupie CTH. **Mediana TTPP była liczbowo dłuższa u chorych leczonych P+EV vs CTH, odpowiednio 14,2 vs 10 mies., jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (HR = 0,92; 95%CI: 0,72; 1,17; p>0,05)**. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Zestawienie wyników dot. TTPP dla P+EV vs CTH, w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Punkt końcowy	mediana obs. [mies.]	RCT KEYNOTE-A39 / EV-302						HR (95%CI), p
		P+EV, n=374			CTH, n=355			
		n (%)	estymator K-M % (95%CI) ^a	mediana (95%CI) [mies.]	n (%)	estymator K-M % (95%CI) ^a	mediana (95%CI) [mies.]	
TTPP	17,2	162 (43)	6 mies.: 55,7 (50,1; 60,9) 12 mies.: 51 (45,2; 56,5)	14,2 (6,6; NE)	144 (41)	6 mies.: 55,2 (49,2; 60,9) 12 mies.: 46,9 (39,5; 53,9)	10,0 (5,9; NE)	0,92 (0,72; 1,17), p = 0,48374

a) Estymator K-M % odnosi się do estymatora Kaplana-Meiera (ang. Kaplan–Meier estimator) i wyrażonego w procentach prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia lub braku zdarzenia w danym czasie.

CI, przedział ufności; CTH, chemioterapia oparta na platynach; HR, hazard względny; NE, nie wyznaczalne; P+EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; TTPP, czas do pogorszenia bólu (ang. time to pain progression) wg kwestionariusza BPI-SF

⁵ BPI-SF – kwestionariusz służący do samooceny odczuwanego bólu, celem pomiaru najgorszego (najsilniejszego), najsłabszego oraz przeciętnego bólu doświadczanego przez pacjenta w ciągu ostatnich 24 godz., oceny umiejscowienia bólu oraz środków farmakologicznych zastosowanych w leczeniu bólu. Kwestionariusz ten zawiera też pytania umożliwiające ocenę stopnia, w jakim doświadczane dolegliwości bólowe prowadzą do zakłócenia ogólnej aktywności pacjenta, nastroju, chodzenia, codziennej pracy, związków, snu i radości życia. Odpowiedzi na pytania udzielane są na skali Likerta: 0-10 pkt. Wyższa liczba punktów oznacza większe nasilenie bólu lub problemów związanych z bólem.

⁶ Pytanie 3 (Q3) kwestionariusza BPI-SF: „Oceń swój ból, zakreślając liczbę, która najlepiej opisuje najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin”.

⁷ Pytanie 7 (Q7) kwestionariusza BPI-SF: „Jakie metody leczenia lub leki stosujesz w celu złagodzenia bólu?”

- Zmiana w zakresie najgorszego bólu w 26. tyg. wg BPI-SF

Z uwagi na brak statystycznej istotności wyniku w ocenie punktu końcowego TTPP (hierarchia testowania hipotez), w przypadku zmiany nasilenia najgorszego bólu w 26 tyg. nie przeprowadzono formalnego, statystycznego testu różnicy pomiędzy ramionami RCT KEYNOTE-A39 / EV-302. Jednak zgodnie z publikacją Gupta 2025, w 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia średnia ocena najgorszego bólu zarówno w grupie P+EV, jak i CTH, wskazywała na redukcję ocenianych dolegliwości, przy czym zmniejszenie najgorszego bólu względem wartości wyjściowej było nieznacznie większe w grupie P+EV (odpowiednio -0,74 vs -0,36 pkt; LSMD: -0,38; 95% CI: -0,64; -0,12; $p=0,0037$). Zmiana ta nie była istotna klinicznie. Z kolei, ta sama analiza przeprowadzona **w podgrupach pacjentów, którzy wyjściowo ocenili najgorszy odczuwany ból w kwestionariuszu BPI-SF jako umiarkowany lub silny (najsilniejszy ból ≥ 5), wykazała klinicznie istotną poprawę wyników w 26 tyg. badania w stosunku do wartości wyjściowych z nieznaczną przewagą dla P+EV** (średnia zmiana -2,96 pkt w grupie P+EV vs -2,43 pkt w grupie CTH, LSMD: -0,53; 95%CI: -1,03; -0,02, $p=0,041$).

- Zmiana w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i skali VAS

W RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 oceniano też zmianę jakości życia (QoL) pacjentów w oparciu o kwestionariusz EORTC-QLQ-C30⁸. Wyjściowo ≥ 1 odpowiedzi w odniesieniu do ≥ 1 komponentu oceny w EORTC-QLQ-C30 udzieliło 82,8% pacjentów w grupie P+EV i 79,5% pacjentów w grupie CTH. Wyjściowo średnia punktacja ogólnej oceny QoL wg EORTC-QLQ-C30 wynosiła ok. 62 pkt w grupie P+EV i ok. 60 pkt w grupie CTH. W domenach funkcjonalnych średnie oceny wynosiły ≥ 70 punktów w każdym z ramion badania. Najbardziej uciążliwymi objawami na początku badania w obu ramionach leczenia były ból, zmęczenie i bezsenność.

Porównanie średnich zmian (ang. least squares mean changes) wg EORTC-QLQ-C30, w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w okresie 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia wskazuje na lepszą jakość życia u pacjentów poddawanych P+EV niż CTH (LSMD: 2,54 pkt; 95%CI: 0,41; 4,67). Różnica ta nie była jednak istotna klinicznie (mniej niż 10 pkt). Z kolei w podgrupie z umiarkowanym lub silnym bólem stwierdzonym na początku badania, różnica średnich zmian wyników w zakresie domeny GHS/QoL była bardziej zauważalna (odpowiednio 8,88 pkt dla P+EV i 4,11 pkt dla CTH); LSMD: 4,77 pkt, 95%CI: 1,24; 8,29; $p=0,0083$).

Istotne statystycznie zmiany odnotowano również w zakresie domeny pełnienia ról społecznych, funkcjonowania fizycznego i poznawczego, jednak żadna z nich nie była istotna klinicznie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla P+EV

RCT KEYNOTE-A39 / EV-302

Ocena bezpieczeństwa P+EV vs CTH uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku w badaniu, w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (ang. As Treated). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na **akceptowalny profil bezpieczeństwa P+EV w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym**.

Zgodnie z publikacją Powles 2025 (mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.), częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem w trakcie leczenia była porównywalna w grupie P+EV vs CTH (odpowiednio 99,8% vs 98,6%). **W obu badanych grupach odnotowano wysoki odsetek AEs związanych z leczeniem** (ok. 97% w grupie P+EV i ok. 96% w grupie CTH). **AEs związane z leczeniem ≥ 3 st. obserwowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie P+EV niż w grupie CTH** (odpowiednio ok. 56% vs 70%; OR=0,56; 95%CI: 0,42; 0,73; $p<0,0001$). Z kolei, **ciężkie AEs związane z leczeniem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie P+EV niż w grupie kontrolnej** (odpowiednio ok. 29% vs 20%; OR=1,57; 95%CI: 1,15; 2,15, $p=0,005$). W przypadku badanych **w grupie P+EV również częściej zgłaszano przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem** (odpowiednio 43% vs 19%).

Nie stwierdzono związanego z P+EV wzrostu ryzyka AEs związanych z leczeniem prowadzących do zgonu (częstość porównywalna w obu grupach, ok. 1%). Wśród AEs związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w grupie P+EV ($n=5$) wymieniano: astenię, biegunkę, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, zespół dysfunkcji wielu narządów i zapalenie płuc. Natomiast w grupie CTH ($n=4$) były to głównie: gorączka neutropeniczna, zawał mięśnia sercowego, sepsa neutropeniczna i sepsa ogółem.

⁸ EORTC QLQ-C30 to 30-elementowe narzędzie, powszechnie akceptowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Składa się ze skali funkcjonalnej (ang. functional scale), skali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (ang. global health scale) oraz skali dotyczącej objawów (ang. symptom scale). Wyniki ocenia się od 0 do 100 pkt. Wyższe wyniki w funkcjonalnej i globalnej skali oznaczają lepsze funkcjonowanie, a wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większy stopień objawów. Wytyczne sugerują, że zmiana o ≥ 10 pkt jest uznawana za istotną klinicznie dla wszystkich ww. domen.

Wśród istotnie częstszych AEs związanych z leczeniem w grupie P+EV względem CTH (obserwowanych u $\geq 20\%$ chorych) raportowano, m.in.: **obwodową neuropatię czuciową** (52% vs 10%), **świąd** (41% vs 5%), **łysienie** (33% vs 8%), **wysypkę plamisto-grudkową** (33% vs 3%) i **biegunki** (28% vs 11%). Z kolei w grupie leczonej CTH istotnie częściej zgłaszano zdarzenia o profilu hematologicznym (anemia, neutropenia, małopłytkowość, obniżona liczba neutrofili i płytek krwi), jak również zmęczenie i nudności. Szczegółowe informacje uwzględniono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zestawienie AEs związanych z leczeniem dla P+EV vs CTH, w RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 (Powles 2025)

RCT KEYNOTE-A39 / EV-302, mediana obserwacji: 29,1 mies.		
Zdarzenia niepożądane (AEs)	P+EV, n=440 n (%)	CTH, n=433 n (%)
AEs związane z leczeniem ogółem	428 (97)	414 (96)
AEs związane z leczeniem ≥ 3 st.	252 (57)	301 (70)
Ciężkie AEs związane z leczeniem	129 (29)	85 (20)
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia EV	160 (36)	—
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia pembrolizumabem	109 (25)	—
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia ogółem	188 (43)	80 (19)
AEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu	5 (1)	4 (1)
Raportowane AEs związane z leczeniem w dowolnym st. nasilenia (obserwowane u $\geq 20\%$ chorych):		
obwodowa neuropatia czuciowa	228 (52)	43 (10)
świąd	179 (41)	21 (5)
łysienie	146 (33)	34 (8)
wysypka plamisto-grudkowa	144 (33)	14 (3)
zmęczenie	131 (30)	156 (36)
biegunka	123 (28)	48 (11)
zmniejszenie apetytu	119 (27)	97 (22)
nudności	93 (21)	168 (39)
niedokrwistość	65 (15)	245 (57)
neutropenia	43 (10)	180 (42)
małopłytkowość	18 (4)	148 (34)
obniżona liczba neutrofili	16 (4)	54 (13)
obniżona liczba płytek krwi	5 (1)	63 (15)

AEs, zdarzenia niepożądane; CTH, chemioterapia oparta na platynach; P+EV, pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

W RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 w grupie chorych leczonych P+EV wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie CTH częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu klinicznym (tzw. AESI, ang. Adverse Events of Special Interest) związanych z leczeniem, w przypadku enfortumabu wedotyny (EV). Do najczęściej wymienianych AESI związanych z EV należały: **reakcje skórne (67%)**, **neuropatia obwodowa (64%)** i **zaburzenia oczu (22%)**. Z kolei wśród istotnie statystycznie częstszych AESI związanych z pembrolizumabem raportowano głównie: **poważne reakcje skórne (18%)**, **niedoczynność tarczycy (12%)** oraz **zapalenie płuc (10%)**.

Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla P+EV wg ChPL Keytruda i ChPL Padcev

Zgodnie z założeniami AWA poniżej uwzględniono głównie informacje odnoszące się do terapii skojarzonej P+EV.

Zgodnie z ChPL Padcev, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi terapii skojarzonej P+EV 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%) oraz zaburzenia smaku (24,3%). Z kolei, najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym były biegunka (3%) i nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,3%). Blisko 36% pacjentów trwale odstawiło EV z powodu działań niepożądanych, u 72% chorych odnotowano działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania dawki EV a u ok. 42% osób zaobserwowano działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki EV. Najczęściej były to neuropatia obwodowa czuciowa i wysypka plamisto-grudkowa.

Zgodnie z ChPL Keytruda, częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania terapii skojarzonej P+EV była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia może przyczyniać się EV i dłuższy czas trwania leczenia skojarzonego. Wysypka plamisto-grudkowa występuje częściej w przypadku stosowania terapii skojarzonej P+EV niż w przypadku samego pembrolizumabu.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano najczęstsze (bardzo częste $\geq 1/10$ lub częste $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działania niepożądane w formie tabelarycznej stwierdzone w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania wymieniono począwszy od najcięższych.

Tabela 15. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych P+EV wg ChPL Padcev

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	posocznica	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	bardzo często
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia	bardzo często
	zmniejszony apetyt	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa czuciowa	bardzo często
	zaburzenia smaku	bardzo często
	neuropatia obwodowa ruchowa	często
	neuropatia obwodowa ruchowo-czuciowa	często
	parestezja	często
	niedoczulica	często
	zaburzenia chodu	często
	osłabienie mięśni	często
Zaburzenia oka	zespół suchego oka	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD*	bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często
	wymioty	bardzo często
	nudności	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	bardzo często
	świąd	bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
	wysypka plamisto-grudkowa	bardzo często
	suchość skóry	bardzo często
	wysypka plamista	bardzo często
	wysypka	często
	złuszczenie skóry	często
	zapalenie spojówek	często
	dermatoza pęcherzowa	często
	powstawanie pęcherzy	często
	zapalenie jamy ustnej	często
	zespół erytrodstezji dłoniowo-podeszwowej	często
	wyprysk	często
	rumień	często
	wysypka rumieniowata	często
	wysypka plamista	często
	wysypka grudkowa	często
	wysypka świądowa	często
	wysypka pęcherzykowa	często
	rumień wielopostaciowy	często
	zapalenie skóry	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie mięśni	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	bardzo często
	wynaczynienie w miejscu wlewu	często
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	bardzo często
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	bardzo często
	zmniejszona masa ciała	bardzo często
	lipaza podwyższona	często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z wlewem	często

*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 zgodnie z ChPL Padcev

Immunogenność

Łącznie 490 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności EV po podawaniu P+EV. 24 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności ADA (ang. anti-drug antibodies) w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (n=466), łącznie 14 (3%) było później dodatnich. Częstość występowania przeciwciał przeciwko EV wywołanych leczeniem była spójna z oceną po podawaniu EV w monoterapii oraz P+EV.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych P+EV 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 (3. st.: 16%; 4. st.: 1%). Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 1,7 miesiąca (zakres: 0,1-17,2 mies.). Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i którzy mieli dane dot. 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 ≥ 2 st..

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych P+EV, nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 58 (10,3%), spośród 564 pacjentów. Ciężkie (3-4 st.) nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 20 pacjentów. Do przerwania leczenia EV doszło u 2,1% pacjentów. U 2 pacjentów nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD zakończyło się zgonem. Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 4 mies. (zakres: 0,3-26,2 mies.).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Padcev

Reakcje skórne

W związku ze stosowaniem EV donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Częstość występowania reakcji skórnych była większa, gdy EV podawano w skojarzeniu z pembrolizumabem vs EV w monoterapii. U pacjentów leczonych EV występowały również skórne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, w tym SJS i TEN, ze skutkiem śmiertelnym, głównie w trakcie 1. cyklu leczenia.

Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od 1. cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających reakcji skórnych stopnia 3. W przypadku pogorszenia reakcji stopnia 2., wystąpienia reakcji stopnia 2. z gorączką lub wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. należy wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia ≤ 1 . i rozważyć objęcie pacjentów opieką specjalistyczną. Wznović leczenie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień.

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

U pacjentów leczonych EV występowało nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Częstość występowania była większa podczas podawania P+EV w porównaniu do EV podawanego w monoterapii. Pacjentów należy zatem monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, takich jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda przeszukano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

Na stronie EMA odnaleziono stosowne komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC, które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda. Zmiany te zostały uwzględnione w ChPL.

Według komunikatów FDA w zakresie potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka / nowych informacji dot. bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FAERS) wskazuje się m.in. na możliwość wystąpienia rogowiatki kolczystokomórkowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, martwiczego zapalenia powięzi, zespołu rozpadu guza, toksycznego działania na oczy (przypadki utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki), powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, zespołu Stevens-Johnson i toksycznej nekrozy naskórki. U pacjentów leczonych EV zgłaszano również reakcje/stany alergiczne, zapalenie trzustki, zapalenie płuc i zespół Stevens-Johnson.

Nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii pembrolizumabem (P) i enfortumabem wedotyny (EV). Na dzień 27.06.2025 r. zgłoszono 92 306 działań niepożądanych w grupie pembrolizumabu i 3 553 w grupie EV. Większość zgłoszeń dotyczyła płci męskiej.

W przypadku pembrolizumabu najwięcej zgłoszeń dot. regionu azjatyckiego (40%), natomiast w przypadku EV, większość pochodziła z regionu europejskiego lub amerykańskiego (odpowiednio 48% i 45%). Rozkład był mocno zróżnicowany między grupami wiekowymi.

Poniżej przedstawiono najczęściej ($\geq 5\%$) raportowane działania niepożądane wg WHO dla obu substancji czynnych (wartości wyboldowane). Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył głównie kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (odpowiednio 13% w grupie P i 14% w grupie EV) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (znacznie wyższy odsetek w grupie EV – 21%) i zaburzeń układu nerwowego (również wyższy odsetek w przypadku EV – 12%).

Tabela 16. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny wg bazy WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	pembrolizumab (P)	enfortumab wedotyny (EV)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23 245 (13%)	1 020 (14%)
zgon	5 212	115
zmęczenie	3 731	231
astenia (przewlekłe zmęczenie)	2 304	201
gorączka	2 288	70
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	16 475 (9%)	384 (5%)
niewłaściwy harmonogram podawania produktu	5 160	23
zastosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu	3 268	8
zastosowanie off-label	3 135	182
problem z użytkowaniem produktu	2 489	85
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	15 018 (8%)	536 (7%)
biegunka	3 605	209
nudności	2 482	132
zapalenie okrężnicy	1 620	30
wymioty	1 499	57
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym cysty i polipy	14 187 (8%)	287 (4%)
progresja nowotworu złośliwego	11 599	226
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	12 831 (7%)	235 (3%)
nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD	3 397	17
zapalenie płuc (stan zapalny o dowolnej przyczynie)	2 109	53
duszność	1 918	37
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 972 (6%)	1 523 (21%)
wysypka	2 640	459
świąd	1 852	193
pęcherzyca	503	3
toksyczność skórna	250	129
łysienie	292	121
zespół Stevens-Johnson (SJS)	387	119
Nieprawidłowe wyniki badań	9 547 (5%)	338 (5%)
spadek wagi	1 238	86
Zaburzenia endokrynologiczne	9 503 (5%)	22 (<1%)
niedoczynność tarczycy	3 264	8
niewydolność nadnerczy	1 538	3

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	pembrolizumab (P)	enfortumab vedotyny (EV)
nadczynność tarczycy	1 147	2
Zaburzenia układu nerwowego	8 505 (5%)	859 (12%)
ból głowy	989	8
neuropatia obwodowa	805	531
zawroty głowy	689	15
Zakażenia i zarażenia	8 021 (5%)	339 (5%)
zapalenie płuc (spowodowane infekcją)	2 130	35
sepsa	559	50
zakażenie dróg moczowych	439	52
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6 163 (3%)	445 (6%)
hiperglikemia	236	144
spadek apetytu	1 887	129

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 27.06.2025

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów. W modelu porównano stosowanie P+EV z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapia podtrzymująca awelumabem (CTH).

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (30-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 3 stany zdrowia – przed progresją, po progresji oraz zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania EV-302/KEYNOTE-A39. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania EV-302/KEYNOTE-A39.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	P+EV	CTH
Koszt leczenia [zł]		
Efekt [QALY]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 411 374

Stosowanie P+EV w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 411 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS . Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku Keytruda, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Wnioskodawca wskazuje, że głównym ograniczeniem analizy jest nieznan odsetek pacjentów stosujących terapię podtrzymującą z wykorzystaniem awelumabu, co ma jednak wpływ wyłącznie na koszty w ramieniu komparatora. Nie analizowano również skuteczności kolejnych linii leczenia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wyniki modelowania w ramieniu CTH z danymi z badań Cheeseman 2020 i Powles 2023 oraz danymi wewnętrznymi wnioskodawcy. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

Wnioskodawca odnalazł cztery inne analizy ekonomiczne porównujące stosowanie wnioskowanej technologii z SoC. Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy amerykańskiego, niemieckiego lub chińskiego płatnika. We wszystkich analizach stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi. Oszacowane inkrementalne QALY nie były spójne pomiędzy analizami i wyniosło od 1,03 do 1,72 vs. 2,01 w analizie wnioskodawcy. W złożonej równoległej analizie dla leku Padcev inkrementalne QALY wyniosło 1,43.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Lek miałby być refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W analizie przedstawiono wariant z oraz bez zaproponowanego RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa została oszacowana na podstawie danych KRN (liczba zachorowań na raka pęcherza moczowego), w następnych etapach liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego w 1 linii oparto o dane literaturowe.

Udziały

Koszty

Koszt jednego cyklu leczenia dla każdej terapii składa się z kosztów nabycia i podania leków w pierwszej linii, kosztów diagnostyki i monitorowania, kosztów kolejnego leczenia, kosztów opieki terminalnej i kosztów postępowania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi;

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 927	1 957
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leków PEV				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty leku Keytruda				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny	209 370 863	428 927 932		
Prawdopodobny	280 556 748	574 780 011		
Maksymalny	334 993 013	686 313 954		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda stosowanego w skojarzeniu z z enfortumabem wedotyny spowoduje wzrost wydatków NFZ o 280,6 mln zł w I roku i o 574,8 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	 Eksperti do których zwróciła się Agencja z prośbą o opinię wskazywali, że liczba pacjentów u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w wyniku refundacji będzie niższa, niż założył wnioskodawca (700 – 1100 osób).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	 refundacja od 1 lipca 2025 roku niwolumabu + CHT w tożsamym wskazaniu w ramach PL B.141FM sugerują, że udział wnioskowanej terapii może być niższy, niż założono w analizach.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz. Poprawność działania modelu sprawdzono m.in. testując działanie zawartych sekwencji obliczeń oraz wprowadzając wartości zerowe. Nie odnaleziono błędów uniemożliwiających działanie modelu.

Ograniczenia analizy

Największe wątpliwości wzbudza przyjęcie odsetka pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną terapię

Dodatkowo, równolegle w Agencji procedowany jest wniosek dla drugiej substancji omawianej technologii, tj. enfortumabu wedotyny (Padcev). Według analiz złożonych z wnioskiem dla leku Padcev oszacowana wielkość populacji docelowej jest zbieżna z tą oszacowaną przez Wnioskodawcę dla leku Keytruda

Większość założeń i przyjęte koszty w modelach dla obu leków także były zbliżone. Natomiast w wariancie podstawowym analizy dla leku Padcev przyjęto, że rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją wyniesie kolejno

Różnica między przyjętymi założeniami mają swoje konsekwencje w wysokości kosztów w scenariuszu nowym i wydatkach inkrementalnych

Co więcej od 1 lipca 2025 refundacje w tożsamym wskazaniu w ramach PL B.141FM uzyskał niwolumab + CHT. Dostępność nowo refundowanej technologii oraz wymienione wyżej wątpliwości dotyczące liczby pacjentów sugerują, że udział wnioskowanej terapii w rynku, tym samym wyniki analizy wpływu na budżet będą niższe, niż założono w analizach dla leku Keytruda.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz scenariuszowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki mają jednorazowe koszty leczenia pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny w ramach kolejnych linii leczenia.

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości największe zmiany względem scenariusza podstawowego odnotowano w przypadku nieuwzględnienia kosztów leczenia kolejnych linii () oraz przyjęcia struktury terapii w ramach kolejnych linii leczenia przy założeniu braku dostępności pembrolizumabu ().

W żadnym z wariantów nie odnotowano zmiany wnioskowania.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Analitycy Agencji sprawdzili również RSS obowiązujący dla awelumabu, [REDACTED]. Należy jednak zaznaczyć, że RSS zaproponowany dla leku Padcev [REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Konsultant Wojewódzki (KW) w dz. onkologii klinicznej – dr n. med. Wiesław Bal – **zgłosił wątpliwości co do kryteriów włączenia do programu lekowego i jednoznacznego stosowania enfortumabu wedotyny (EV):** „czy w myśl tych przepisów teoretycznie lek ten mógłby być podany więcej niż w jednej linii leczenia?”. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że kolejne linie leczenia po niepowodzeniu terapii P+EV zakładają podanie CTH lub erdafitynibu. W opinii KW w dz. onkologii klinicznej, **nie jest też jasne, do kogo są kierowane potencjalne wskaźniki efektywności terapii w ramach monitorowania jej skuteczności i bezpieczeństwa, i kto ostatecznie ma je oceniać.**

Profesor NIO-PIB Jakub Kucharz, w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia, proponuje **dodać oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c)**, ponieważ pacjenci z wynikiem HbA1c $\geq 8\%$ nie byli dopuszczani do terapii P+EV. Leczenie EV może zwiększać ryzyko hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Mając na uwadze wyniki badań klinicznych w zakresie bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną P+EV oraz zapisy ChPL Keytruda oraz ChPL Padcev w zakresie specjalnych środków ostrożności, należy rozważyć **monitorowanie pacjentów pod kątem reakcji skórnych** przez cały okres leczenia celem przeciwdziałania poważnym powikłaniom ww. reakcji, jak np. zespół Stevensa-Johnsona (SJS) czy toksycznej nekrolizy naskórka (TEN).

W ślad za opinią KW w dz. onkologii klinicznej dot. wątpliwości w zakresie monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii w ramach programu lekowego, należy zaznaczyć, że w treści projektu nie wskazano żadnego zespołu koordynującego ww. działania..

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 25.06.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Keytruda” oraz „pembrolizumab”. Odnaleziono 5 dokumentów: HAS 2024 (Francja), CDA-AMC 2021 (Kanada), PBAC 2024 (Australia), G-Ba 2025 (Niemcy) i Medicinrådet 2024 (Dania).

Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne, w tym kanadyjska pozytywna, ale pod warunkiem obniżenia ceny enfortumabu wedotyny. W rekomendacjach refundacyjnych wskazywano na znaczne korzyści kliniczne wnioskowanej terapii w porównaniu do standardowej chemioterapii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
G-Ba 2025 (Niemcy)	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny	Rekomendacja pozytywna Terapia pembrolizumab + enfortumab wedotyny przynosi dodatkową korzyść kliniczną w porównaniu do standardowego leczenia. W grupie pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny wykazano znaczące wydłużenie przeżycia całkowitego oraz poprawę objawów, takich jak ból, nudności i zaparcia. W drugiej grupie (kwalifikującej się do cisplatyny) potwierdzono istotny zysk w przeżyciu, choć korzyść była trudna do oszacowania.
HAS 2024 (Francja)	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny	Rekomendacja pozytywna HAS rekomenduje refundację pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu. Wartość terapeutyczną leku (SMR) oceniono jako znaczną, jednocześnie kliniczną wartość dodaną leku w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono jako umiarkowaną (ASMR III). Komisja zauważa niedostateczną dostępność wiarygodnych danych dotyczących jakości życia dla tego leczenia.
PBAC 2024 (Australia)	Leczenie dorosłych chorych na lokalnie zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego	Rekomendacja pozytywna PBAC rekomenduje finansowanie enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem. Komisja uważa, że stosowanie terapii zapewni u niektórych chorych znaczną poprawę skuteczności leczenia w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie i gemcytabiną.
Medicinrådet 2024 (Dania)	Leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, kwalifikujących się leczenia CTH związkami platyny	Rekomendacja pozytywna Duńska Rada Leków zaleca pembrolizumab w skojarzeniu enfortumabem wedotyny. Terapia wydłuża oczekiwaną długość życia pacjentów w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie. Jednocześnie niektóre działania niepożądane obserwowane podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny są długotrwałe lub przewlekłe. Omawiane leczenie jest droższe niż leczenie chemioterapią opartą na platynie. Duńska Rada ds. Leków ocenia jednak, że koszty są rozsądne w stosunku do oczekiwanego efektu.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2024 (Kanada)	Leczenie dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Pembrolizumab z enfortumabem wedotyny powinien być refundowany tylko w przypadku, gdy jest przepisywany przez klinicystę, który ma doświadczenie w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym raka urotelialnego, pod warunkiem, że cena enfortumabu wedotyny będzie obniżona.

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMR (fr. Service Médical Rendu), wartość terapeutyczna leku

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania leku Keytruda w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Kraj	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK		
Belgia	TAK	NIE		
Bulgaria	TAK	TAK		
Chorwacja	TAK	NIE		
Cypr	TAK	NIE		
Czechy	TAK	NIE		
Dania	TAK	TAK		
Estonia	TAK	NIE		
Finlandia	TAK	NIE		
Francja	TAK	NIE		
Grecja	TAK	NIE		
Hiszpania	TAK	NIE		
Holandia	TAK	NIE		
Irlandia	TAK	NIE		
Islandia	TAK	NIE		
Liechtenstein	NIE	NIE		
Litwa	TAK	NIE		
Luksemburg	TAK	TAK		
Łotwa	TAK	NIE		
Malta	TAK	TAK		
Niemcy	TAK	TAK		
Norwegia	TAK	NIE		
Portugalia	TAK	NIE		
Rumunia	TAK	NIE		
Słowacja	TAK	NIE		
Słowenia	TAK	NIE		
Szwajcaria	NIE	NIE		
Szwecja	TAK	NIE		
Węgry	TAK	NIE		
Włochy	TAK	NIE		

ND, nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu w 6 krajach (tj. Austrii, Bułgarii, Danii, Luksemburgu, Malcie i Niemczech) spośród 30 krajów UE i EFTA.

Należy zaznaczyć, że w większości krajów UE/EFTA oceniany lek jest dostępny.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.05.2025 r., znak PLR.4500.706.2025.12.ELA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, GTIN 05901549325126 w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i opiniami ekspertów klinicznych, komparatorem dla wnioskowanej interwencji enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (P+EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych jest chemioterapia oparta na platynach (CTH, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną oraz możliwość zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby).

Należy jednak podkreślić, że od 1 lipca 2025 r. we wnioskowanym wskazaniu finansowana jest również chemioimmunoterapia niwolumabem w skojarzeniu gemcytabina i cisplatyną (gdzie leczenie w pierwszej linii trwa maks. 24 miesiące).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie P+EV vs CTH oparta na platynach

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumab z enfortumabem wedotyny (P+EV) vs chemioterapia oparta na platynach (CTH) w populacji chorych na uprzednio nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego oparto o otwarte, randomizowane badanie 3 fazy z grupą kontrolną o akronimie RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 (NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025). Zgodnie z Cochrane RoB2, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu było oceniane jako niskie pomimo otwartego charakteru badania i zaślepienia w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego.

Kluczowe wyniki były dostępne dla mediany czasu obserwacji 17,2 mies. (tzw. analiza główna) oraz 29,1 mies. (tzw. analiza przedłużona). Do badania włączono 886 pacjentów spełniających kryteria włączenia (populacja ITT), z czego 442 przydzielono losowo do grupy leczonej P+EV a 444 pacjentów do grupy CTH. Wśród populacji ITT, dane wyjściowe były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami i reprezentatywne dla całej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym. W grupie CTH było dozwolone zastosowanie leczenia podtrzymującego (np. awelumabem). W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej linii terapii, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (dla CTH – 6 cykli; dla pembrolizumabu – 35 cykli; a w przypadku EV – nie określono).

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania stanowiły wskaźniki przeżycia, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji (BICR) oraz przeżycie całkowite (OS). Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. odsetek odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR, wg oceny BICR) i czas trwania tej odpowiedzi (DOR), zmienne związane z jakością życia zależną od zdrowia (m.in. wg European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Core 30, EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L) oraz profil bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. PFS w ocenie BICR, w analizie głównie wykazano 55% istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u chorych leczonych P+EV względem CTH (HR=0,45; 95%CI: 0,38; 0,54; $p < 0,001$). Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH, co wskazywało na blisko 2-krotne wydłużenie mediany PFS względem CTH opartej na platynach. Wskaźnik PFS po 6-, 12- i 18 mies. od rozpoczęcia leczenia dla porównania P+EV vs CTH kształtował się na poziomie odpowiednio 72,8% vs 60,7%, 50,7% vs 21,6% i 43,9% vs 11,7%. W analizie przedłużonej zaobserwowano utrzymanie się przewagi P+EV nad CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P+EV vs CTH: HR=0,48 (95% CI: 0,41; 0,57), $p < 0,00001$. Mediany PFS w obu badanych grupach nie uległy zmianie.

W przypadku kolejnego punktu pierwszorzędowego tj. przeżycia całkowitego (OS), w analizie głównej badania również wykazano, że ryzyko zgonu było o 53% mniejsze w grupie P+EV niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie (HR=0,47; 95%CI: 0,38; 0,58; $p < 0,001$). Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 31,5 mies., a w grupie CTH – 16,1 mies., co wskazywało na blisko 2-krotne wydłużenie mediany OS w grupie P+EV. Wskaźnik OS po 6-, 12- i 18 mies. od rozpoczęcia leczenia dla porównania P+EV vs CTH kształtował się odpowiednio na poziomie 90,2% vs 81,9%; 78,2% vs 61,4% oraz 69,5% vs 44,7%. Podobnie w analizie przedłużonej, zaobserwowano utrzymanie się przewagi P+EV i ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie P+EV a HR wyniósł 0,51 (95%CI: 0,43; 0,61), $p < 0,00001$. Mediana OS w grupie P+EV uległa zwiększeniu (33,8 mies.) a w przypadku CTH niewielkiej redukcji – 15,9 mies.

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych była potwierdzona odpowiedź na leczenie (ORR), którą istotnie częściej odnotowywano w grupie P+EV vs CTH, zarówno w analizie głównej badania, jak i przedłużonej (68% vs 44%; $p < 0,001$). Przy czym w obu grupach w analizie przedłużonej zwiększył się odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie CR (ok. 30% w grupie P+EV i 15% w grupie CTH). W analizie przedłużonej mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) została osiągnięta i wyniosła 23,3 mies. dla P+EV vs 7,0 mies. dla CTH (przeciętny DOR u chorych z odpowiedzią na P+EV był ~3-krotnie dłuższy niż w grupie CTH). Szacowane odsetki pacjentów z ORR utrzymującą się po upływie 12 i 24 mies. wyniosły 67,5% vs 35,1% oraz 49,4% vs 24%, odpowiednio w grupach P+EV vs CTH.

W zakresie jakości życia badanych analizowano m.in. wyniki dot. czasu do pogorszenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF czy średnie wyniki i zmianę w porównaniu z wartością wyjściową wg kwestionariusza ogólnej jakości życia pacjenta EORTC QLQ-C30.

W analizie głównej, mediana czasu do pogorszenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF była liczbowo dłuższa u chorych leczonych P+EV vs CTH, odpowiednio 14,2 vs 10 mies., jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (HR = 0,92; 95%CI: 0,72; 1,17; $p > 0,05$). Z kolei, w podgrupach pacjentów, którzy wyjściowo ocenili najgorszy odczuwany ból w kwestionariuszu BPI-SF jako umiarkowany lub silny (najsilniejszy ból ≥ 5), wykazano klinicznie istotną poprawę wyników w 26 tyg. badania w stosunku do wartości wyjściowych z nieznaczną przewagą dla P+EV (średnia zmiana -2,96 pkt w grupie P+EV vs -2,43 pkt w grupie CTH, LSMD: -0,53; 95%CI: -1,03; -0,02, $p = 0,041$).

Porównanie średnich zmian (ang. least squares mean changes) wg EORTC-QLQ-C30, w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w okresie 26 tyg. od rozpoczęcia leczenia wskazywało na lepszą jakość życia u pacjentów poddawanych P+EV niż CTH (LSMD: 2,54 pkt; 95%CI: 0,41; 4,67). Różnica ta nie była jednak istotna klinicznie (< 10 pkt). Z kolei w podgrupie z umiarkowanym lub silnym bólem stwierdzonym na początku badania, różnica średnich zmian wyników w zakresie domeny GHS/QoL była bardziej zauważalna (odpowiednio 8,88 pkt dla P+EV i 4,11 pkt dla CTH); LSMD: 4,77 pkt, 95%CI: 1,24; 8,29; $p = 0,0083$). Istotnie statystycznie zmiany odnotowano również w zakresie domeny pełnienia ról społecznych, funkcjonowania fizycznego i poznawczego, jednak żadna z nich nie była istotna klinicznie.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa P+EV vs CTH uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku w badaniu a jej wyniki wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa P+EV w 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym.

W analizie przedłużonej (mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.), nie zaobserwowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych (AEs) w stosunku do analizy głównej. Częstość występowania AEs ogółem w trakcie leczenia była porównywalna w grupie P+EV vs CTH (odpowiednio 99,8% vs 98,6%). W obu badanych grupach odnotowano wysoki odsetek AEs związanych z leczeniem (ok. 97% w grupie P+EV i ok. 96% w grupie CTH). AEs związane z leczeniem ≥ 3 st. obserwowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie P+EV niż w grupie CTH (odpowiednio ok. 56% vs 70%; OR=0,56; 95%CI: 0,42; 0,73; $p < 0,0001$). Z kolei, ciężkie AEs związane z leczeniem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie P+EV niż w grupie kontrolnej (odpowiednio ok. 29% vs 20%; OR=1,57; 95%CI: 1,15; 2,15, $p = 0,005$). W przypadku badanych w grupie P+EV również częściej zgłaszano przerwanie leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem (odpowiednio 43% vs 19%).

Nie stwierdzono związanego z P+EV wzrostu ryzyka AEs związanych z leczeniem prowadzących do zgonu (częstość porównywalna w obu grupach, ok. 1%).

Wśród istotnie częstszych AEs związanych z leczeniem w grupie P+EV względem CTH (obserwowanych u $\geq 20\%$ chorych) raportowano, m.in.: obwodową neuropatię czuciową, świąd, łysienie, wysypkę plamisto-grudkową i biegunki. Z kolei w grupie leczonej CTH istotnie częściej zgłaszano zdarzenia o profilu hematologicznym (anemia, neutropenia, małopłytkowość, obniżona liczba neutrofilów i płytek krwi), jak również zmęczenie i nudności.

W grupie P+EV wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie CTH częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu klinicznym (tzw. AESI) związanych z leczeniem, w przypadku enfortumabu wedotyny (EV). Do najczęściej wymienianych AESI związanych z EV należały: reakcje skórne (67%), neuropatia obwodowa (64%) i zaburzenia oczu (22%). Z kolei wśród istotnie statystycznie częstszych AESI związanych z pembrolizumabem raportowano głównie: poważne reakcje skórne (18%), niedoczynność tarczycy (12%) oraz zapalenie płuc (10%).

Dodatkowe dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, oprócz porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa terapii P+EV z CTH opartą na platynach, tj. RCT KEYNOTE-A39 / EV-302 (NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024), uwzględniono też 7 przeglądów systematycznych (głównie z metaanalizą; Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024, Yajima 2025) wskazujących na spójne wnioski z ww. RCT. Opracowania te były niskiej bądź krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR-2 i mimo to wskazywały na korzystny profil wnioskowanej terapii skojarzonej.

W przeglądzie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki wielokohortowego badania klinicznego KEYNOTE-869 / EV-103 (NCT03288545, Hoimes 2023, Milowsky 2024, O'Donnell 2023) dot. skuteczności bezpieczeństwa stosowania P+EV lub EV. Wyniki tego badania podkreślają skuteczność terapii P+EV w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR, ok. 64,5% w kohorcie K) i wskaźników przeżycia (12 mies. OS i PFS, odpowiednio 80,7 % i 55,1% w kohorcie K, mediany nie zostały osiągnięte), w 1. linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Zdarzenia niepożądane (AEs) dla ww. terapii skojarzonej są spójne z AEs raportowanymi wcześniej dla monoterapii i nie powodują pogorszenia jakości życia.

Należy również wspomnieć o wstępnych wynikach (w formie abstraktów konferencyjnych) dwóch badań efektywności praktycznej niemieckiego RWE Zschaebitz 2025 (n=215) i austriackiego RWE Niedersuess-Beke 2025 (n=103), które wskazują na spójność z wynikami RCT KEYNOTE-A39/EV-302. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało odpowiednio 60,7% pacjentów w Zschaebitz 2025 i 65,9% chorych w Niedersuess-Beke 2025. Mediana OS w obu przypadkach nie została osiągnięta ze względu na zbyt krótki okres obserwacji. Natomiast w RWE Zschaebitz 2025, mediana PFS wyniosła 13 mies. [95%CI: 4,5; 21,5], co było zgodne z wynikiem PFS w badaniu rejestracyjnym RCT KEYNOTE-A39/EV-302. Najczęstszymi AEs związanymi z leczeniem były: obwodowa neuropatia czuciowa i toksyczność skórna.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono pięć aktualnych opracowań wytycznych klinicznych dot. leczenia raka urotelialnego: polskie (PTOK 2024), europejskie (EAU 2025a/EAU 2025b oraz ESMO 2024), kanadyjskie (CUA-GUMOC 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025.1).

Odnalezione wytyczne wskazują, że preferowanym leczeniem pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego jest pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV). W przypadku niedostępności P+EV lub braku kwalifikacji pacjenta do tej terapii zaleca się podanie chemioterapii (CTH) opartej na związkach platyny (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatiną) z następową terapią awelumabem i niwolumabem. Pacjentom, którzy nie mogą być leczeni P+EV oraz związkami platyny, można zaproponować podanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie P+EV w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wyniósł 411 tys. zł bez uwzględniania zaproponowanego RSS [redacted]. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowa cena zbytu netto leku Keytruda, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted].

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej terapii, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Lek miałby być refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. W analizie przedstawiono wariant z oraz bez zaproponowanego RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda stosowanego w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny spowoduje wzrost wydatków NFZ o 280,6 mln zł w I roku i o 574,8 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

Ograniczenia analizy

Największe wątpliwości wzbudza przyjęty odsetek pacjentów, którzy będą stosowali wnioskowaną terapię. Dodatkowo, równolegle w Agencji procedowany jest wniosek dla drugiej substancji omawianej technologii, tj. enfortumabu wedotyny (Padcev). Różnice między przyjętymi w obu analizach udziałami omawianej technologii mają swoje konsekwencje w wynikach BIA.

Co więcej od 1 lipca 2025 refundacje w tożsamym wskazaniu w ramach PL B.141FM uzyskał niwolumab + CHT. Dostępność nowo refundowanej technologii oraz wymienione wyżej wątpliwości dotyczące liczby pacjentów sugerują, że udział wnioskowanej terapii w rynku, tym samym wyniki analizy wpływu na budżet będą niższe, niż założono w analizach dla leku Keytruda.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć dokumentów wytycznych refundacyjnych, tj. HAS 2024 (Francja), CDA-AMC 2021 (Kanada), PBAC 2024 (Australia), G-Ba 2025 (Niemcy) i Medicinrådet 2024 (Dania).

Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne, w tym kanadyjska pozytywna, ale pod warunkiem obniżenia ceny enfortumabu wedotyny. W rekomendacjach refundacyjnych wskazywano na znaczne korzyści kliniczne wnioskowanej terapii P+EV w porównaniu do standardowej chemioterapii opartej na platynach.

Uwagi do programu lekowego

Konsultant Wojewódzki (KW) w dz. onkologii klinicznej – dr n. med. Wiesław Bal – zgłosił wątpliwości co do kryteriów włączenia do programu lekowego i jednoznacznego stosowania enfortumabu wedotyny (EV): „czy w myśl tych przepisów teoretycznie lek ten mógłby być podany więcej niż w jednej linii leczenia?”. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że kolejne linie leczenia po niepowodzeniu terapii P+EV zakładają podanie CHT lub erdafitynibu. W opinii KW w dz. onkologii klinicznej, **nie jest też jasne, do kogo są kierowane potencjalne wskaźniki efektywności terapii w ramach monitorowania jej skuteczności i bezpieczeństwa, i kto ostatecznie ma je oceniać.**

Profesor NIO-PIB Jakub Kucharz, w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia, proponuje dodać oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ponieważ pacjenci z wynikiem HbA1c $\geq 8\%$ nie byli dopuszczani do terapii P+EV. Leczenie EV może zwiększać ryzyko hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Mając na uwadze wyniki badań klinicznych w zakresie bezpieczeństwa leczenia terapią skojarzoną P+EV oraz zapisy ChPL Keytruda oraz ChPL Padcev w zakresie specjalnych środków ostrożności, należy rozważyć monitorowanie pacjentów pod kątem reakcji skórnych przez cały okres leczenia celem przeciwdziałania poważnym powikłaniom ww. reakcji, jak np. zespół Stevensa-Johnsona (SJS) czy toksycznej nekrolizy naskórka (TEN).

W ślad za opinią KW w dz. onkologii klinicznej dot. wątpliwości w zakresie monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii w ramach programu lekowego, należy zaznaczyć, że w treści projektu nie wskazano żadnego zespołu koordynującego ww. działania.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
RCT KEYNOTE-A39 / EV-302	Powles TB, Van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: 2.5-Year Median Follow-Up of the Phase III EV-302/KEYNOTE-A39 Trial. <i>Ann Oncol</i>. 2025 May 29:S0923-7534(25)00762-8. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00762-8/fulltext [dostęp 26.06.2025] Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>N Engl J Med</i>, 2024; 390(10): 875-888. Gupta S, Loriot Y, Van der Heijden MS, Bedke J, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (EV-302): patient-reported outcomes from an open-label, randomised, controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i>. 2025 Jun;26(6):795-805. Brave MH, Maguire WF, Weinstock C, Zhang H, Gao X, Li F, Yu J, Fu W, Zhao H, Pierce WF, Chang E, Dinin J, Fiero MH, Rahman NA, Tang S, Pazdur R, Kluetz PG, Amiri-Kordestani L, Suzman DL. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i>. 2024 Nov 1;30(21):4815-4821.
KEYNOTE-869 / EV-103	Hoimes, C. J., et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>J Clin Oncol</i>, 2023; 41(1): 22-31. Milowsky, M. I., et al. Patient-Reported Outcomes in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Ineligible for Cisplatin and Treated With First-Line Enfortumab Vedotin Alone or With Pembrolizumab. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2024; 42(12): 1403-1414. O'Donnell, P. H., et al. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2023; 41(25): 4107-4117.
Di Civita 2024	Di Civita, M. A., et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic review and Individual Patient Data (IPD) Meta-analysis. <i>Curr Oncol</i>, 2024; 31(8): 4713-4727.
Hinojosa-Gonzalez 2024	Hinojosa-Gonzalez, D. E., et al. Novel therapeutic regimens in previously untreated metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and bayesian network meta-analysis. <i>Urol Oncol</i>, 2024; 42(11): 361-369.
Liang 2024	Liang, W., et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy-containing regimens compared with chemotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Oncology</i>, 2024; 14.
Monteiro 2024	Monteiro, F. S. M., et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i>, 2024; 196.
Yanagisawa 2025	Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, et al. Novel combination therapy for platinum-eligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cancer Immunol Immunother</i> 2025; 74(3):76.
Yajima 2025	Yajima S, Hirose K, Masuda H. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Netw Open</i> 2025; 8(3):e250250.
Zhao 2024	Zhao, Y., et al. Efficacy and safety of the first-line systemic treatments in patients with advanced-stage urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Oncol</i>, 2024; 14: 1468784.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2024	Powles T. et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9 (dostęp 25.06.2025)
PTOK 2024	Opinia ekspertów Wysocki et. Al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i>. Copyright 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
NCCN 2025.1	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 1.2025. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (data dostępu 07.07.2025)

EAU 2025a	van der Heijden AG, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print. PMID: 40118736.
EAU 2025b	Masson-Lecomte et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
Medicinrådet 2024	Medicinrådets anbefaling vedr. enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til førstelinjebehandling af urotelialkræft, ver. 1.1, 10.04.2024 https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-veiledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-i-komb-med-pembrolizumab-lokalt-fremskreden-urotelialkraeft-11 (dostęp 25.06.2025)
CDA-AMC 2024	Reimbursement Recommendation Enfortumab Vedotin (Padcev): In combination with pembrolizumab, for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with no prior systemic therapy for mUC, December 2024 Volume 4 Issue 12 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0353-Padcev_FINAL_Rec.pdf (dostęp 25.06.2025)
HAS 2024	PADCEV 20 mg et 30 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Commission de la transparence le 18.12.2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21097_PADCEV_PIC_INS_AvisDef_CT21097.pdf (dostęp 25.06.2025)
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 25.06.2025)
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/#english (dostęp 25.06.2025)
Pozostałe publikacje	
AWA Balversa	Analiza weryfikacyjna Agencji Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, nr OT.423.1.13.2025
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2025	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2025	Rekomendacja nr 12/2025 z dnia 31 stycznia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”