

Analiza Problemu Decyzyjnego

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami
u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię
opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astellas Pharma Europe B.V.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 czerwca 2025 r.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
1 Cel opracowania.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Rak urotelialny	20
2.1.1 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)	20
2.1.2 Etiologia i patofizjologia	23
2.1.3 Obraz kliniczny	24
2.1.4 Rozpoznanie.....	25
2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie	26
2.1.6 Epidemiologia.....	27
2.2 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	33
2.3 Wpływ choroby na jakość życia	39
2.4 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	41
2.4.1 Wytyczne praktyki klinicznej	45
2.4.2 Leczenie finansowane w Polsce	54
2.5 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	58
3 Wybór populacji docelowej.....	61
4 Liczebność populacji docelowej	63
5 Opis ocenianej interwencji – Padcev (enfortumab vedotyny).....	67
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	68
5.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	75
6 Rekomendacji agencji HTA	76
6.1 Rekomendacje AOTMiT	76
6.2 Rekomendacje zagraniczne	76
7 Dobór komparatorów.....	84
8 Dobór punktów końcowych	87
9 Zakres analiz.....	90
9.1 Analiza kliniczna.....	90

9.2	Analiza ekonomiczna	92
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	93
10	Załączniki.....	95
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 95	
10.2	Opis komparatora.....	98
10.2.1	Opis komparatora – docetaksel	98
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	104
10.2.2	Opis komparatora - paklitaksel	104
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	108
10.2.3	Opis komparatora - gemcytabina.....	108
10.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	116
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego.....	117
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	133
10.5	Wnioskowany program lekowy	140
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	149
	Spis Tabel	150
	Spis Wykresów	152
	Piśmiennictwo	153

Wykaz skrótów

aaMVAC	Schemat chemioterapii metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (<i>accelerated</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALP	Fosfataza alikaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
Bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka medyczna (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny
CTH	Chemioterapia
CUA/GUMOC	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne i Kanadyjskie Stowarzyszenie Onkologów Medycznych ds. Nowotworów Układu Moczowo-Płciowego (<i>Canadian Urological Association / Genitourinary Medical Oncologists of Canada</i>)
ddMVAC	Schemat chemioterapii metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (<i>dose-dense</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>)
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

FGFR	Receptory kinaz transbłonowych FGFR (z ang. <i>Fibroblast Growth Factor Receptors</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GC	Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z cisplatyną
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GK	Gemcytabina stosowana w skojarzeniu z karboplatiną
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HD	W wysokiej dawce (ang. <i>High Dose</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Ia/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LoE	Jakość/poziom dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i>)
MIBC	Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (z ang. <i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMIBC	Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Stan sprawności (ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
REK	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
RP	Rada Przejrzystości
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SEOM/SOGUG	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej i Hiszpańska Grupa Onkologii Układu Moczowo-Płciowego (<i>Sociedad Española de Oncología Médica / Spanish Oncology Genitourinary Group</i>)
SITC	Towarzystwo Immunoterapii Nowotworów (<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>)
SIU-ICUD	Międzynarodowe Towarzystwo Urologiczne i Międzynarodowa Konsultacja ds. Chorób Urologicznych (<i>Société Internationale d'Urologie / International Consultation on Urologic Diseases</i>)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TK	Tomografia komputerowa

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

TURBT	Przezcewkowa radykalna elektroresekcja guza pęcherza (z ang. <i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
UC	Rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma; Urothelial Cancer</i>)
UE	Unia Europejska
UTUC	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Streszczenie

Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PI-COS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z wnioskiem o kontynuację refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab vedotyny) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia).

Wniosek refundacyjny dotyczy odnowienia decyzji refundacyjnej wydanej pierwotnie w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego w monoterapii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.

Problem zdrowotny

Rak urotelialny (UC) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). 90% przypadków jego przypadków to nowotwór złośliwy pęcherza, a w pozostałych lokalizacjach UC stwierdzany jest znacząco rzadziej – 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową.

Na rozwój raka pęcherza moczowego wpływa wiele czynników, wśród których najistotniejsze to palenie papierosów, kontakt z toksynami środowiskowymi (zarówno w otoczeniu, jak i w miejscu pracy), podeszły wiek oraz płeć męska. Za główną przyczynę powstawania raka urotelialnego uznaje się ekspozycję na chemiczne substancje rakotwórcze, a najważniejszym z tych czynników jest dym tytoniowy. Ryzyko zachorowania zwiększa również kontakt zawodowy z kancerogenami chemicznymi, w szczególności z aminami aromatycznymi. Choroba znacznie częściej dotyka mężczyzn, co tłumaczone jest m.in. większym narażeniem na szkodliwe substancje w związku z wykonywaną pracą, wyższym odsetkiem palaczy w tej grupie, a także odmienną aktywnością enzymów odpowiedzialnych za metabolizm substancji kancerogennych, co wpływa na różnice w sposobie ich rozkładu w organizmie. Charakterystyczną cechą raka pęcherza jest jego częstsze występowanie u osób starszych, co sugeruje, że proces nowotworowy rozwija się przez wiele lat – od momentu ekspozycji na toksyny aż do zaburzenia mechanizmów chroniących przed nowotworem.

Szacuje się, że u większości pacjentów rak urotelialny diagnozowany jest jako forma nienaciekająca błony mięśniowej pęcherza (NMIBC) – dotyczy to ok. 70% przypadków. Około 20% pacjentów choruje na postać naciekającą mięśniówkę (MIBC), natomiast zaledwie 10% pacjentów trafia do lekarza już w stadium zaawansowanym, z przerzutami.

Przeżycie chorych na raka pęcherza zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wieku i płci, a główną przyczyną zgonów z powodu raka urotelialnego jest przerzutowa postać choroby, dotycząca głównie płuc, wątroby lub kości. Chorobę przerzutową w regionalnych

węzłach chłonnych w momencie diagnozy wykrywa się u 25-30% pacjentów z MIBC, natomiast przerzuty do mózgu są rzadko spotykane i dotyczą około 1-7% chorych z MIBC. U około 20% pacjentów z NMIBC i MIBC dojdzie do progresji do mUC, a około 50% pacjentów z MIBC ostatecznie rozwinie przerzuty odległe.

Do najczęstszych objawów raka pęcherza moczowego zalicza się intensywny krwiomocz z obecnością skrzepów. Objawy te mogą występować z częstomoczem, bolesnym parciem na pęcherz oraz zatrzymaniem moczu, spowodowanym blokadą odpływu przez skrzepy. W sytuacji, gdy guz nacieka ujście moczowodu, może dojść do rozwoju jednostronnego wodonercza. Dodatkowo wielu pacjentów doświadcza bólu zlokalizowanego w dolnej części pleców lub w jamie, który bywa na tyle silny, że konieczne jest zastosowanie leczenia opioidami. Niestety, leczenie opioidowe niesie za sobą liczne działania niepożądane. Doświadczany przez pacjentów ból znacząco obciąża nie tylko ich samych, ale także rzutuje na życie rodzinne i relacje społeczne. W zaawansowanym stadium choroby, oprócz nasilonego bólu, pojawiają się także przewlekłe zmęczenie, spadek masy ciała, brak apetytu oraz inne objawy ogólnoustrojowe. Te symptomy istotnie wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. Jakość życia osób z zaawansowanym rakiem pęcherza jest wyraźnie niższa w porównaniu do pacjentów z NMIBC czy MIBC. Dodatkowo obniżenie jakości życia wiąże się z narastającymi trudnościami w sferze seksualnej oraz z lękiem o sytuację finansową, co może prowadzić do pogłębiania się stanów lękowych, a nawet depresji.

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2022 r. liczba zachorowań na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego wyniosła 6 877

przypadków, a liczba zgonów wyniosła 3 927 przypadków. Jednocześnie w ostatnich dekadach obserwuje się stopniowy wzrost liczby zachorowań, co może być związane m.in. ze starzeniem się populacji i wskazywać na potencjalny dalszy wzrost liczby zachorowań. Nowotwór ten jest związany również bardzo niekorzystnym rokowaniem, co potwierdzają dane KRN i GLOBOCAN – w 2022 r. z powodu tego nowotworu zmarło 3 927 osób, a analizując śmiertelność na tle innych państw Unii Europejskiej Polska plasowała się na pierwszym miejscu.

Oceniana interwencja i dobór populacji docelowej

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciała-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna-4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy. MMAE uwalniana z komórek, 12 na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*ChPL Padcev 2024*).

W globalnym randomizowanym badaniem klinicznym fazy III EV-301, wykazano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny w porównaniu z chemioterapią standardową z wyboru lekarza – 5,55 vs 3,71 miesiąca; HR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,75); $p<0,001$ dla okresu obserwacji o medianie 11,1 miesiący (*Powles 2021*) oraz 5,55 vs 3,71 miesiąca; HR=0,63 (95% CI: 0,53; 0,76); $p<0,001$ dla okresu obserwacji o medianie 23,75 miesiąca (*Rosenberg 2023*). Dodatkowo monoterapia enfortumabem wedotyny istotnie wydłużała całkowite przeżycie (OS) – mediana OS wynosiła 12,88 vs 8,97 miesiąca; HR=0,70 (95% CI: 0,56; 0,89); $p=0,001$ dla pierwszego odcięcia danych (*Powles 2021*) oraz 12,91 vs 8,94 miesiąca; HR=0,70 (95% CI: 0,58; 0,85); $p=0,00015$ dla drugiego (*Rosenberg 2023*). Skuteczność leczenia została również potwierdzona dla podgrup pacjentów, określonych jako „podgrupy trudne do leczenia”, ze względu na: wiek ≥ 65 lat, obecność przerzutów w wątrobie, pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/PD-L1 (*Rosenberg 2021*). Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zarówno ogólna, jak i w stopniu ≥ 3 , była podobna w obu grupach, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w porównaniu z klasyczną chemioterapią (*Powles 2021*) – obserwacje te

potwierdzono również dla dłuższego okresu obserwacji (*Rosenberg 2023*). Jakość życia pacjentów podczas stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii była utrzymana w porównaniu do zastosowania chemioterapii, a u chorych odnotowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, które uznawane są za jeden z najbardziej obciążających objawów UC (*Rosenberg 2024*).

Opisane powyżej aspekty wskazują, że rak urotelialny jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce, zwłaszcza u mężczyzn. Przemawiają za tym szczególnie dane epidemiologiczne, wskazujące na wysoką zachorowalność na ten nowotwór oraz najwyższą w skali Unii Europejskiej związaną z nim śmiertelność. Dodatkowo sytuację pogarsza, sygnalizowana przez ekspertów, niska świadomości społeczna choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza i powodująca, że wielu chorych rozpoczyna leczenie w bardzo zaawansowanym stadium. Co istotne, w przypadku stadium przerzutowego odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5%. Pomimo postępu w leczeniu 1. linii – w tym wprowadzenia immunoterapii (np. awelumabu jako terapii podtrzymującej) – większość pacjentów ostatecznie doświadcza progresji i wymaga skutecznych opcji leczenia 2. linii.

Obecnie standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 jest wnioskowana terapia enfortumabem wedotyny, będącym koniugatem przeciwciała i leku (ADC). Terapię tą zarejestrowano po raz pierwszy przez FDA na terenie Stanów Zjednoczonych już w grudniu 2019 r. do stosowania u chorych na Ia/mUC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na

po pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (Wong 2022), w oparciu o przełomowe wyniki badania EV-301. 13 kwietnia 2022 r. lek został zarejestrowany w Europie. Od momentu rejestracji enfortumab wedotyny jest rekomendowany w wielu międzynarodowych wytycznych klinicznych – obecnie jest wskazywany jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i immunoterapię w wytycznych AFU, EAU, ESMO, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SEOM/SOGUG i wytycznych szwedzkich.

Począwszy od 1 listopada 2023 r. monoterapia enfortumabem wedotyny jest finansowana ze środków Funduszu Medycznego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” dla polskich chorych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Przedkładane analizy dotyczą wniosku o kontynuację refundacji w wspomnianego ramach programu lekowego, tak aby polscy pacjenci mieli zapewniony dalszy dostęp do tej terapii. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność chemioterapii w kolejnych liniach oraz brak alternatywnych, skutecznych opcji leczenia po immunoterapii, dostęp do enfortumabu wedotyny w 2. linii leczenia mUC jest niezbędnym z punktu widzenia poprawy rokowania i jakości życia pacjentów.

Wnioskowany program lekowy zakłada kontynuację leczenia (odnowienia po decyzji wydanej w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego) enfortumabem wedotyny w monoterapii w ramach programu lekowego 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) pacjentów spełniających poniższe kryteria ogólne oraz szczegółowe:

Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;
- 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;
- 4) wiek 18 lat i powyżej;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez

lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;

- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

Kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego zawierają się więc we wskazaniu rejestracyjnym dla leku Padcev i stanowią jego uszczegółowienie. Jednocześnie kryteria

kwalifikacji są tożsame z kryteriami aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W oparciu o przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej należy wskazać, że standardem postępowania w przypadku pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest będący przedmiotem analiz enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii. Alternatywne w tej grupie pacjentów można stosować klasyczną chemioterapię lub inne leki, wskazywane w wytycznych klinicznych a nieobjęte finansowaniem w Polsce np. erdafitynib zarejestrowany do stosowania jedynie u pacjentów ze zmianami w genie *FGFR*.

Immunoterapia wykorzystuje mechanizmy układu odpornościowego pacjenta do rozpoznania i zwalczania komórek nowotworowych, a jedną z jej najczęściej stosowanych form w leczeniu raka urotelialnego są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom PD-1 lub jego ligandowi PD-L1. Leki anty-PD-1 (np. niwolumab) i anty-PD-L1 (np. awelumab) blokują ten mechanizm, umożliwiając układowi odpornościowemu skuteczniejsze zwalczanie nowotworu. Spośród immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 wskazywanych w zaleceniach klinicznych jako możliwe do zastosowania w ramach wcześniejszych etapów leczenia w Polsce refundowane jest od 1 listopada 2022 r. leczenie podtrzymujące awelumabem (stosowane 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) oraz leczenie uzupełniające z zastosowaniem

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

niwolumabu (stosowane u chorych na 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).

Zgodnie z przedstawionymi danymi, leczenie w pierwszej linii u chorych na UC prowadzone jest zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny otrzymują odpowiednie schematy terapeutyczne, natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, stosowane są alternatywne chemioterapeutyki. Po zakończeniu leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny, pacjenci, którzy nie doświadczyli progresji choroby, kwalifikują się do leczenia podtrzymującego awelumabem, które jest dostępne w ramach programu lekowego B.141 od 1 listopada 2022 r.

W przypadku pacjentów z progresją po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, istnieje możliwość zastosowania atezolizumabu, zgodnie z jego wskazaniami rejestracyjnymi w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Odpowiedź udzielona przez dr n. med. Piotra Tomczaka, ankietowanego przez AOTMIT wskazuje na stosowanie immunoterapii w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że inne opcje terapeutyczne, takie jak inhibitory PD-1/PD-L1, pozostają niefinansowane dla pacjentów w Polsce.

W kontekście immunoterapii, AOTMIT ocenił pembrolizumab w leczeniu drugiej linii UC, jednak obecnie nie jest on dostępny w ramach programu lekowego, a jego finansowanie w ramach RDTL jest nieuprawnione, gdyż lek został umieszczony na liście produktów leczniczych, które nie podlegają finansowaniu w ramach RDTL w tym wskazaniu (MZ 17/04/2025).

Populację docelową dla leku Padcev stanowią dorośli chorzy na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1. W chwili obecnej będą to więc:

- pacjenci, u których zastosowano w 1. linii CTH pochodnymi platyny i nie doszło u nich do progresji choroby co pozwoliło na rozpoczęcie leczenia inhibitorem PD-L1, awelumabem, w ramach leczenia podtrzymującego w programie lekowym lub
- pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0, u których uprzednio zastosowano CTH pochodnymi platyny jako CTH neoadjuwantową a progresja nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od podania jej ostatniej dawki, a u których zastosowano leczenie uzupełniające inhibitorem PD-1, niwolumabem lub
- ewentualnie atezolizumabem w ramach 2. linii leczenia w procedurze RDTL.

Aktualnie polscy pacjenci w 2. i kolejnych liniach leczenia, u których nie stosuje się leczenia celowanego enfortumabem wedotyny otrzymują głównie chemioterapię. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany: docetaksel (*Wysocki 2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019*) (leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów) lub paklitaksel (*2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019*), gemcytabinę (*NCCN 1.2025*) (oba leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii) a także winfluninę (*Wysocki 2024 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019*). Jednakże winflunina nie

jest refundowana w Polsce w leczeniu UC. Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia 2. linii (AOTMiT 169/2021). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024) należy wskazać chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dla enfortumabu wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

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

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy

systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego
 - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia
 - progresja po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz leczeniu inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1)/ lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)
 - stan sprawności 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – enfortumab wedotyny w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –
komparatory główne: standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo – monoterapie: docetaksel, paklitaksel;
komparator dodatkowy: gemcytabina +/- placebo
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR),

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

PFS w kolejnej linii leczenia, jakość życia, bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową; w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także serie przypadków zawierające syntetyczny opis wyników (statystyki opisowe).

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej kontynuacji stosowania produktu leczniczego Padcev w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Padcev w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający dostępność leczenia produktem leczniczym Padcev jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu ze środków Funduszu Medycznego; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Padcev w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1)/ lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), finansowanego ze środków NFZ.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych

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

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

a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o kontynuację refundacji w ramach programu lekowego (odnowienia po decyzji wydanej w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego) produktu leczniczego Padcev w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Szacuje się, że 90% przypadków raka urotelialnego to nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (*Chłosta 2013, Księżek 2024, Martin 2016, NCCN 1.2025*). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (*Martin 2016, NCCN 1.2025*).

Ze względu na wyraźną dominację występowania raka urotelialnego w lokalizacji pęcherza moczowego w niniejszym dokumencie charakterystyka kliniczna, epidemiologiczna i terapeutyczna dotyczy w pierwszej kolejności tego rozpoznania. Powyższe podejście jest spójne z poprzednimi założeniami ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 117/2019, AOTMiT 14/2018, AOTMiT 169/2021*).

2.1.1 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego oznaczony jest kodem C67 zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Z kolei zgodnie z aktualizacją ICD-11 nowotwór złośliwy pęcherza moczowego uzyskał oznaczenie 2C94 (*ICD-10 2019, ICD-11 2025*).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

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

Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2025).

Kod	Rozpoznanie
2C94	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
2C94.0	Gruźlakorak pęcherza moczowego
2C94.1	Rak płaskonabłonkowy pęcherza moczowego
2C94.2	Rak urotelialny pęcherza moczowego
2C94.Y	Inny określony nowotwór złośliwy pęcherza moczowego
2C94.Z	Złośliwy nowotwór pęcherza moczowego, nieokreślony
Podział ze względu na lokalizację	
XA2PT2	Szczyt pęcherza moczowego
XA0R03	Ściana pęcherza moczowego
XA3JA5	Ściana boczna
XA4UM5	Ściana przednia
XA2562	Ściana tylna
XA6SR9	Ściana górna
XA6KF2	Trójkąt pęcherza moczowego
XA4P63	Ujście moczowodu
XA8KN5	Ujście wewnętrzne cewki moczowej
XA4P63	Ujście moczowodu
XA0VZ5	Szyja pęcherza moczowego
XA1NC2	Moczownik

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (*Ksiązek 2024, Wysocki 2022*).

TNM	Rozpoznanie
T – guz pierwotny	TX
	brak możliwości oceny zaawansowania
	T0
	nie stwierdza się guza pierwotnego
	Ta
	nieinwazyjny rak brodawczakowaty, polipowaty lub brodawkowaty
	Tis
	rak <i>in situ</i>
N – węzły chłonne	T1
	guz naciekający podnabłonkową tkankę łączną
	T2
	guz naciekający: ciało gąbczaste i/lub prostatę i/lub mięsień okołocewkowy
	T3
	guz naciekający: ciała jamiste i/lub przekraczający torebkę stercza, przednią powierzchnię pochwy, szyję pęcherza moczowego (przez ciągłość z gruczołu krokowego)
	T4
	guz nacieka inne organy sąsiadujące (pęcherz moczowy)
M – przerzuty odległe	NX
	brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
	N0
	bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N1
	przerzut do pojedynczego węzła chłonnego
	N2
	przerzuty do licznych węzłów chłonnych
	N3
	przerzuty w węzłach chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnicy biodrowej wspólnej
	M0
	brak przerzutów odległych
	M1
	obecność przerzutów odległych
	M1a
	przerzuty odległe do pozaregionalnych węzłów chłonnych
	M1b
	przerzuty odległe do innych narządów

Klasyfikacja histologiczna nowotworów pęcherza pozwala na wyróżnienie typowych nowotworów wywodzących się z nabłonka dróg moczowych (nowotworów urotelialnych), wśród których wyodrębnia się zmiany niezłośliwe (brodawczaka urotelialnego i brodawczaka urotelialnego odwróconego), nowotwory złośliwe nienaciekające (raka *in situ* oraz nienaciekające nowotwory brodawkowate – brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwym, raka brodawkowatego o niskim stopniu złośliwości histologicznej/o wysokim stopniu zróżnicowania/*low grade* oraz raka brodawkowatego o wysokim stopniu złośliwości histologicznej/o niskim stopniu zróżnicowania/*high grade*) oraz raka urotelialnego

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

naciekającego (o niskim stopniu złośliwości histologicznej/o wysokim stopniu zróżnicowania/*low grade* i o wysokim stopniu złośliwości histologicznej/o niskim stopniu zróżnicowania/*high grade*) (Wysocki 2022).

Większość nowotworów pT1 to zmiany *high-grade*. Głębsza inwazja (pT2 – pT4) raków urotelialnych to również zmiany o wysokiej złośliwości (*high-grade*). W literaturze wykazano, że guzy pT1 cechują się mniej korzystnym rokowaniem niż pTa, jednakże pTa i pT1 są zgrupowane w jedną – rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (NMIBC, z ang. *non-muscle invasive bladder cancer*), ponieważ mogą być leczone radykalnie (Magi-Galluzzi 2019). Raki *low grade* wykazują mniejsze nasilenie atypii, która zwykle jest ogniskowa i ma uporządkowaną architekturę, podczas gdy w raku *high grade* struktura nabłonka jest chaotyczna (Wysocki 2022). Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny guz pęcherza moczowego dotyczy rozpoznania co najmniej T4b (van der Heijden 2025a).

W tabeli poniżej przedstawiono stopnie zaawansowania raka pęcherza moczowego.

Tabela 4. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (Magi-Galluzzi 2019).

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

2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Za rozwój raka urotelialnego pęcherza moczowego odpowiada przede wszystkim ekspozycja na kancerogeny chemiczne. Najistotniejszym **czynnikiem ryzyka zachorowania** na raki urotelialne jest palenie tytoniu. Szacuje się, że odpowiada ono za 50-65% zachorowań wśród mężczyzn oraz 20-30% wśród kobiet. Ryzyko względne zachorowania na ten nowotwór dla wśród osób palących wynosi 2,58 (3,47 dla aktywnych palaczy i 2,04 dla byłych palaczy). Ryzyko to jest zależne od ilości wypalanych papierosów oraz od

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

czasu, który minął od zaprzestania palenia. Ponadto wykazano, że również palenie bierne jest odpowiedzialne za zwiększone ryzyko rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego – w przypadku ekspozycji w dzieciństwie, zależnie do jej intensywności, ryzyko to może wzrastać nawet 3-krotnie, natomiast w wyniku biernego palenia w okresie dorosłości 2-krotnie. Intensywne narażenie na dym tytoniowy w ciągu całego życia skutkuje nawet ponad 5-krotnym wzrostem ryzyka (Wysocki 2022).

Kolejnym czynnikiem ryzyka związanym jest narażenie zawodowe na chemiczne kancerogeny (zwłaszcza aminy aromatyczne) – szacuje się, że zawodowa ekspozycja odpowiada za około 20% zachorowań na raka urotelialnego pęcherza moczowego. Zwiększone ryzyko zachorowania obserwuje się również wśród osób przyjmujących niektóre leki (cyklofosfamid, fenacetynę). Ryzyko zachorowania zwiększa się również wśród osób pijących wodę zawierającą pestycydy lub arsen (Wysocki 2022).

Nowotwór ten znacznie częściej diagnozowany jest u mężczyzn, co tłumaczy się ich większą ekspozycją na czynniki rakotwórcze związane z charakterem pracy zawodowej oraz wyższym odsetkiem palaczy w porównaniu do kobiet. Dodatkowo, różnice w metabolizmie substancji kancerogennych wynikające z odmiennych poziomów ekspresji enzymów odpowiedzialnych za degradację amin aromatycznych i procesy detoksykacyjne mogą odgrywać istotną rolę w tej zależności (Halaseh 2022).

Ponadto rak pęcherza moczowego często występuje u osób starszych, co sugeruje, że jego rozwój trwa przez wiele dekad od momentu pierwszego kontaktu z toksycznymi substancjami. Proces ten prawdopodobnie wymaga stopniowego pokonywania mechanizmów hamujących rozwój nowotworu, zanim choroba się ujawni (Halaseh 2022).

Za zwiększone ryzyko zachorowania na raka urotelialnego odpowiadają również predyspozycje genetyczne. Rak urotelialny górnych dróg moczowych występuje często w przebiegu zespołu Lyncha, a rak pęcherza moczowego w przypadku polimorfizmów niektórych genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków (np. *NAT2* czy *GSTM1*) (Wysocki 2022).

2.1.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny raka urotelialnego może być zróżnicowany, jednak najczęściej objawia się bezbolesnym krwimoczem, który może mieć różne nasilenie – od masywnego krwimoczu po krwinkomocz wykrywany w badaniach ogólnych moczu (Wysocki 2022). Wśród pozostałych objawów typowych dla analizowanej jednostki chorobowej obserwuje się występowanie częstomoczu oraz bolesnego parcia na moc (Książek 2024, Wysocki 2022), uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza oraz ból lub pieczenie przy

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

oddawaniu moczu (Wysocki 2022). W zaawansowanym stadium choroby w okolicy nadłonowej wyczuwalny może być guz. W przypadku raka naciekającego ujście moczowodu może dojść do jednostronnego wodonercza (Książek 2024).

Często u pacjentów występuje również ból w dole pleców lub ból brzucha (Miřana 2014, Shah 2019). Dolegliwości bólowe zazwyczaj występują w przypadku znacznego zaawansowania choroby, które prowadzi do nacieku na sąsiednie struktury anatomiczne, takie jak okolice podbrzusza czy okołoodbytniczej, lub są spowodowane obecnością przerzutów odległych. Mogą być one związane również z zastojem moczu w układzie kielichowo-miedniczkowym nerki po jednej lub obu stronach okolicy lędźwiowej (Wysocki 2022). U pacjentów z chorobą przerzutową pojawiają się ponadto przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała i/lub utrata apetytu (Perlis 2014, Renner 2023).

2.1.4 Rozpoznanie

Podstawowym i powszechnie dostępnym badaniem mającym zastosowanie w diagnostyce nowotworów dróg moczowych jest badanie ogólne moczu. Pozwala ono na wykrycie krwinkomoczu lub zobiektywizowanie nasilenia krwimoczu. Przeprowadzane jest również badanie bakteriologiczne moczu, które jest kluczowym elementem w trakcie diagnostyki objawów dyzurycznych i w razie jałowego posiewu stanowi bezwzględne wskazanie do dalszej diagnostyki w kierunku zmian nowotworowych, przy czym obecność infekcji układu moczowego nie wyklucza współistnienia raka dróg moczowych (Wysocki 2022).

W trakcie diagnostyki i przed rozpoczęciem terapii konieczne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych krwi obwodowej obejmujących m.in. morfologię, parametry wydolności wątroby i nerek, oraz oznaczenie poziomu elektrolitów. Zaburzenia w zakresie tych parametrów nie są charakterystyczne dla raka urotelialnego, jednak mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej (Wysocki 2022).

Celem określenia stopnia zaawansowania choroby przeprowadza się badanie rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy, które pozwalają na ocenę węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych oraz przerzutów odległych (Książek 2024). Obecnie wskazuje się, że badanie MRI ma lepsze właściwości diagnostyczne (van der Heijden 2025a) i jest najbardziej dokładną metodą obrazową oceny stopnia zaawansowania (Wysocki 2022).

Wśród badań pomocniczych, które powinny być przeprowadzone u pacjenta z podejrzeniem raka pęcherza moczowego wyróżnia się badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

piersiowej oraz USG przezpowłokowe (TAUS, z ang. *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych, a także urografię (Książek 2024).

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

2.1.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Na ogół pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (la/mUC) mają złe rokowania (Morgans 2023). Do najważniejszych czynników prognostycznych u chorych na MIBC poddanych radykalnej cystektomii (RC) z limfadenektomią miedniczą należą zaawansowanie guza pierwotnego i stan węzłów chłonnych oraz obecność nacieku naczyń krwionośnych i/lub chłonnych. Guzy zlokalizowane w szyi lub trójkącie pęcherza związane są z wyższym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych i gorszym przeżyciem całkowitym. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą wykazano, że gęstość zajęcia węzłów chłonnych (tj. stosunek dodatnich węzłów chłonnych do liczby usuniętych węzłów chłonnych) była niezależnie związana z przeżyciem całkowitym. Częstość występowania przerzutów raka urotelialnego pęcherza moczowego do węzłów chłonnych miednicy, określona na podstawie badania histopatologicznego przeprowadzonego po RC, jest silnie związana z zaawansowaniem guza pierwotnego i wynosi od poniżej 5% w przypadku pT1 do powyżej 50% w przypadku pT4. Wznowa raka urotelialnego w obrębie miednicy zdarza się u 7-12% chorych poddanych RC, zaś do wystąpienia raka urotelialnego w górnych drogach moczowych po RC dochodzi u 2,4-17% chorych (Wysocki 2022).

Głównym i zasadniczym powodem zgonów z powodu UC po RC jest uogólnienie choroby w postaci przerzutów odległych. Przerzuty dotyczą zwykle płuc, wątroby lub kości a większość z nich rozpoznaje się w ciągu 2 lat od operacji, choć mogą pojawić się znacznie później (Wysocki 2022). Ocenia się, że u około 20% pacjentów z NMIBC i MIBC dojdzie do progresji do mUC (Ghatalia 2018, Sylvester 2006), a około 50% pacjentów z MIBC ostatecznie rozwinie przerzuty odległe (Patel 2020). Przeżycie 5-letnie i 10-letnie swoiste dla raka po RC wynosi odpowiednio 60-70% i 40-60% (Wysocki 2022).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Zgodnie z danymi GLOBOCAN za 2022 r. standaryzowany populacją światową współczynnik śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce wynosił 5,0 na 100 000 osób (GLOBOCAN 2022). Przetrwanie 5-letnie w przypadku choroby w stadium przerzutowym wynosi jedynie 5% (FWZ 2022).

Jako negatywne czynniki prognostyczne klasycznie uważa się gorszy stan sprawności chorych, stężenie hemoglobiny oraz obecność przerzutów do wątroby – przy czym zostały one ustalone głównie dla populacji z progresją po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Postuluje się, że w przypadku chorych leczonych immunoterapią powinny one obejmować dodatkowo liczbę płytek krwi, LDH, ALP i obecność przerzutów do kości (Bamias 2023).

2.1.6 Epidemiologia

Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący różne lokalizacje. Szacuje się, że 90% przypadków raka urotelialnego to nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (Chłosta 2013, Książek 2024, NCCN 1.2025). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – szacunkowo 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (NCCN 4.2024). W oparciu o badania Eylert 2013, Bhatt 2012 oszacowano, że w Wielkiej Brytanii wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne, niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%.

Roczna zapadalność na raka 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 na 100 000 osób (Masson-Lecomte 2025).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – świat

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego stanowi siódmy najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie wśród mężczyzn i dziesiąty jeśli brać pod uwagę obie płci. Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na ten nowotwór dla populacji światowej wynosi 9,5:100 000 osób dla mężczyzn i 2,4:100 000 osób dla kobiet. Standaryzowany do wieku współczynnik umieralności wynosi 3,3:100 000 osób dla mężczyzn i 0,86:100 000 osób dla kobiet (van der Heijden 2025a). Zgodnie z opracowaniem *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors* (GBD) w 2019 r. standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego był najwyższy w Europie Zachodniej 14,9:100 000 osób, Europie Środkowej 12,6:100 000 osób i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie 9,6:

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

100 000 osób. Najniższe wskaźniki odnotowano w Azji Południowej (2,4:100 000 osób) i Oceanii (2,5:100 000 osób). Podobnie, standaryzowany do wieku współczynnik umieralności był najwyższy w rejonie Europy Środkowej (5,3:100 000 osób), Europy Zachodniej (4,8:100 000 osób) i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie (4,1:100 000 osób), podczas gdy najniższe wartości odnotowano w rejonie środkowym Ameryki Łacińskiej (1,5: 100 000 osób) czy Południowo-Wschodniej Azji (1,8:100 000 osób) (*Safiri 2021*).

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

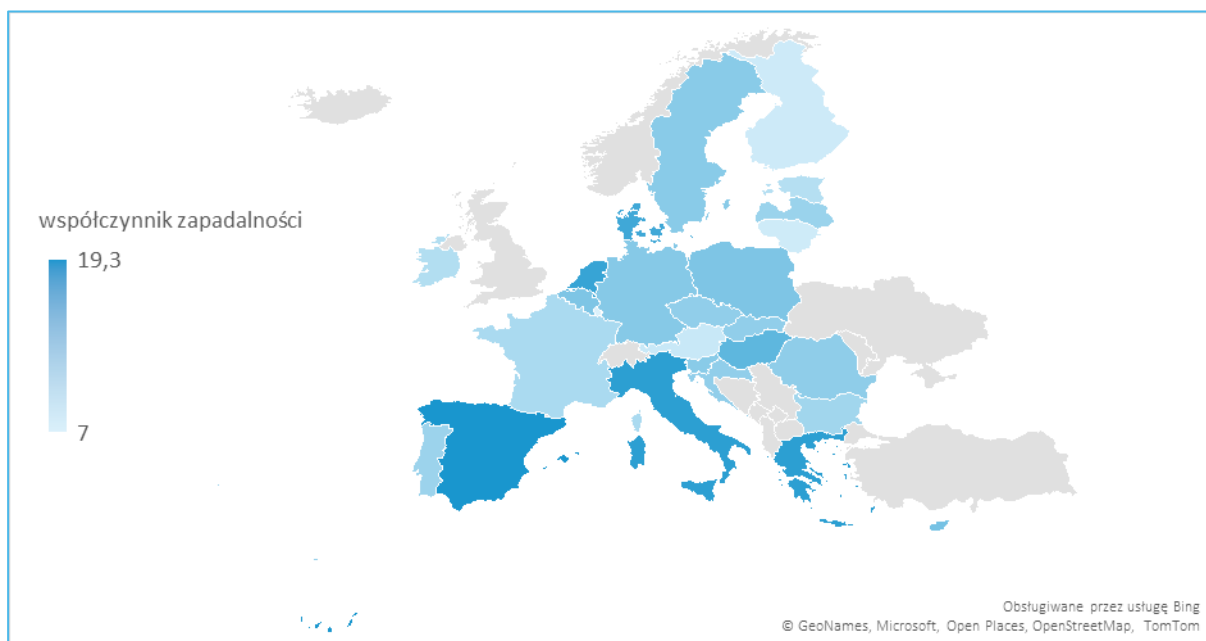
Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Europa

Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego dla populacji krajów Unii Europejskiej w 2020 r. wynosił 20: 100 000 osób dla mężczyzn i 4,6:100 000 osób dla kobiet. Najwyższe wartości odnotowuje się w Belgii – 31:100 000 osób dla mężczyzn i 6,2:100 000 osób dla kobiet, a najniższe w Finlandii – 18,1:100 000 osób dla mężczyzn i 4,3:100 000 osób dla kobiet (*van der Heijden 2025a*). W kolejnych latach zaobserwowano wzrost tego wskaźnika – według danych GLOBOCAN w 2022 roku wynosił on 23,2 na 100 000 osób wśród mężczyzn oraz 5,9 na 100 000 osób wśród kobiet, co daje średnią 13,8 na 100 000 osób w całej populacji. Najwyższy współczynnik zachorowalności, uwzględniając obie płcie, odnotowano w Hiszpanii (19,3 na 100 000 osób), natomiast najniższy w Luksemburgu (7,0 na 100 000 osób). Wśród krajów Unii Europejskiej Polska zajmowała 8. miejsce pod względem liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego (*GLOBOCAN 2022*), co przedstawiono na poniższym wykresie.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

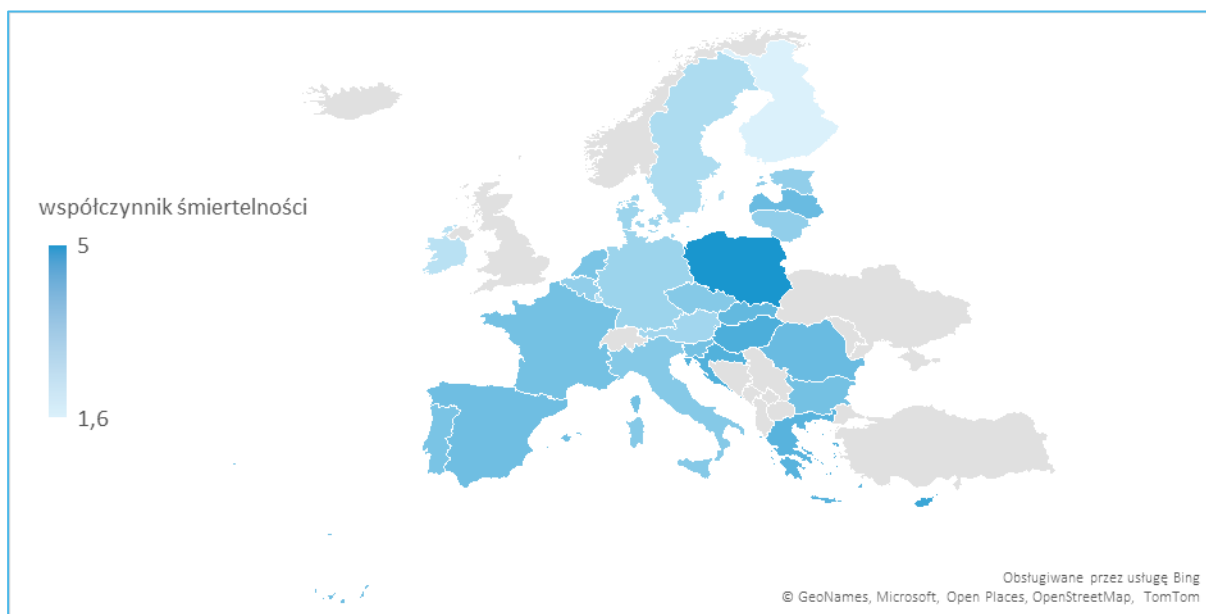


Według danych GLOBOCAN z 2022 roku, wskaźnik śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego w krajach Unii Europejskiej wynosił 5,8 na 100 000 osób wśród mężczyzn oraz 1,4 na 100 000 osób wśród kobiet, co daje średnią 3,3 na 100 000 osób ogółem. Najwyższą śmiertelność, uwzględniając obie płcie, odnotowano w Polsce (5,0 na 100 000 osób), natomiast najniższą w Finlandii (1,6 na 100 000 osób), co zilustrowano na poniższej rycinie.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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



Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Polska

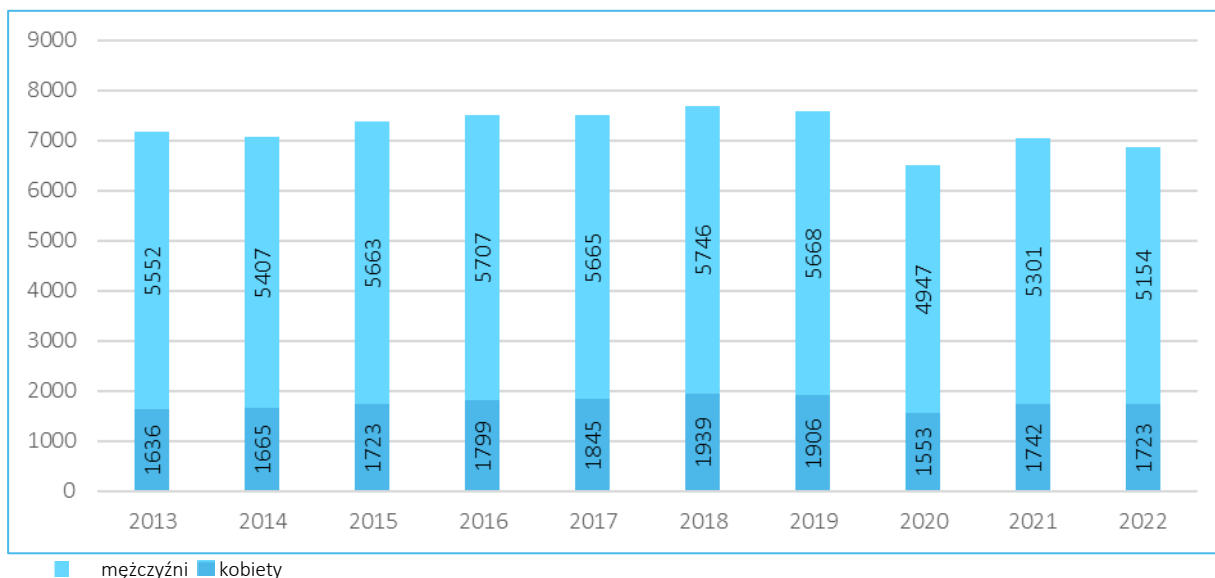
Według danych epidemiologicznych rak pęcherza moczowego zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn (KRN 2025). W ciągu ostatnich kilku dekad zauważalny jest stopniowy wzrost liczby przypadków zachorowań, co może wynikać z procesów starzenia się społeczeństwa oraz poprawy diagnostyki. Rak urotelialny występuje niemal trzykrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (Daneshmand 2021), a ta różnica może być efektem narażenia na czynniki ryzyka, takie jak palenie papierosów, kontakt z substancjami chemicznymi w pracy, a także związana z płcią gospodarka hormonalna (Halaseh 2022). Zgodnie z raportem AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lat (AOTMiT 089/2018).

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w Polsce w 2022 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił dla tej jednostki chorobowej 7,81 na 100 000, a liczba zachorowań wyniosła 6 877 przypadków (KRN 2025). Dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w KRN w latach 2013-2022 przedstawiono na poniższym wykresie.

Padcev (enfortumab vedotyny)

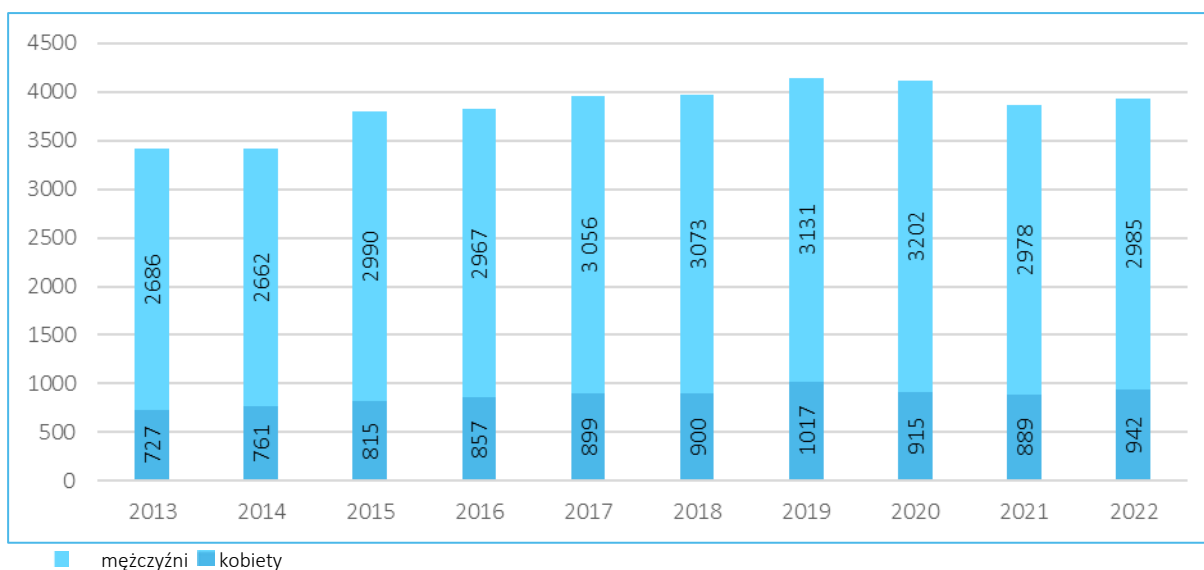
w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wykres 3. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2025).



W 2022 r. standaryzowany współczynnik umieralności z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) wynosił 3,88 na 100 000 osób, a liczba zgonów wyniosła 3 927 przypadków (KRN 2025). Szczegółowe dane dotyczące umieralności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2022 przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2025).



Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMiT 169/2021).

	2017	2018	2019	2020	2021
C67. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	44726	45139	46732	44298	32434
C67.0 Trójkąt pęcherza moczowego	4484	4742	4961	4198	2485
C67.1 Szczyt pęcherza moczowego	986	1027	1186	1092	685
C67.2 Ściana boczna pęcherza moczowego	9376	9563	9672	8965	5916
C67.3 Ściana przednia pęcherza moczowego	1465	1288	1372	1307	776
C67.4 Ściana tylna pęcherza moczowego	2088	2120	2218	2051	1332
C67.5 Szyja pęcherza moczowego	528	515	487	474	255
C67.6 Ujście moczowodu	379	409	469	425	242
C67.7 Moczownik	216	189	242	253	190
C67.8 Zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego	2573	2592	2757	2522	1532
C67.9 Pęcherz moczowy, nieokreślony	26375	28568	31188	30418	21924

Z kolei dane przekazane do AOTMiT w trakcie prac nad wnioskiem dla leku Balversa wskazują, że w 2024 r. leczonych było 39 566 chorych z rozpoznaniem (głównym lub współistniejącym, wraz z podkodami) wg ICD-10 C67 (AOTMiT 28/2025).

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

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT 169/2021).

	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
rak urotelialny pęcherza moczowego		
dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	ok. 85 tys.	ok. 17 tys.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	-	7 400
dr n. med. Piotr Tomczak Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	15 000	7 500

2.2 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka urotelialnego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Tak jak w poprzednich rozdziałach, z uwagi na największe rozpowszechnienie UC w lokalizacji w pęcherzu moczowym opracowano dane głównie dla nowotworu złośliwego pęcherza moczowego.

Zaawansowany lub przerzutowy rak pęcherza moczowego powoduje szereg uciążliwych objawów, które znacząco ograniczają sprawność pacjentów, często prowadząc do przedwczesnego zakończenia aktywności zawodowej. Jak zaznacza prof. Maciej Krzakowski, krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej, rak pęcherza to poważne wyzwanie zdrowotne, zwłaszcza u mężczyzn, wśród których należy do najczęściej pojawiających się nowotworów. Ekspert zwraca również uwagę, że każdego roku w Polsce z jego powodu umiera ponad 3 tysiące mężczyzn oraz wskazuje na niepokojący trend wzrostu zachorowań – według prognoz Krajowego Rejestru Nowotworów, do końca obecnej dekady liczba nowych przypadków może sięgnąć 11 tysięcy rocznie (*Bączek 2022*). Rokowania w przypadku choroby w stadium przerzutowym są bardzo złe – jedynie 5% pacjentów przeżywa pięć lat od momentu rozpoznania. Dodatkowo, trudną sytuację pacjentów pogarsza niski poziom świadomości społecznej na temat raka pęcherza, jego czynników ryzyka oraz objawów. W rezultacie wiele osób zbyt późno zgłasza się do lekarza. Chorzy często odczuwają niepokój związany ze skomplikowanym i długotrwałym procesem diagnostycznym i terapeutycznym, a także z ograniczonym dostępem do nowoczesnych metod leczenia, refundowanych terapii i kompleksowej rehabilitacji (*FWZ 2022*).

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego W 2024 r. odnotowano 9 576 zaświadczeń

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

o czasowej niezdolności do pracy z powodu tego nowotworu, co wiązało się z 153 341 dniami absencji chorobowej (ZUS 2025). Liczby te świadczą o istotnym wpływie tej choroby na zdolność pacjentów do aktywności zawodowej, a tym samym o jej wpływie na gospodarkę. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	153 341	9 576
2023	156 729	9 451
2022	153 284	9 005
2021	157 208	8 678
2020	171 455	9 018
2019	167 463	9 383
2018	174 345	9 172
2017	169 287	8 754
2016	163 738	8 559
2015	158 174	8 172

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

Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	267	232	30	5	159	136	23	-
2023	258	228	30	-	140	124	16	-
2022	229	191	35	3	108	93	14	1
2021	201	175	25	1	108	98	8	2
2020	246	213	30	3	134	111	22	1
2019	208	168	40	-	117	102	15	-
2018	222	188	34	-	105	92	13	-

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	200	166	34	-	94	75	19	-
2016	166	137	27	2	85	75	10	-
2015	182	147	34	1	66	51	15	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W 2024 r. ogółem wydano 235 pierwszorazowych i 365 ponownych orzeczeń rentowych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025). W większości orzeczenia dotyczyły mężczyzn, co jest zgodne z wyższą zapadalnością na tę chorobę wśród tej grupy pacjentów. Warto zauważyć, że **zidentyfikowano głównie orzeczenia dotyczące całkowitej niezdolności do pracy**, a także **przypadki niezdolności do samodzielnej egzystencji**, co podkreśla wpływ raka pęcherza moczowego na **ograniczenie zdolności do pracy i konieczność wsparcia społecznego dla chorych**. Szczególnie niepokojące jest to, że **znaczna liczba pacjentów nie odzyskuje zdolności do pracy po upływie początkowego okresu świadczeń**, co skutkuje wydawaniem ponownych orzeczeń rentowych.

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (ZUS 2025).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	235	198	27	10	365	324	32	9
2023	181	165	13	3	402	357	42	3
2022	221	192	18	11	444	393	45	6
2021	237	202	24	11	460	397	56	7
2020	259	215	32	12	538	469	60	9

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	251	218	29	4	514	454	52	8
2018	279	241	37	1	627	557	64	6
2017	271	235	30	6	601	520	73	8
2016	326	271	45	10	596	511	79	6
2015	318	263	45	10	662	581	69	12
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	22	15	2	5	58	48	6	4
2023	25	24	1	-	72	64	7	1
2022	25	21	1	3	74	67	4	3
2021	32	24	3	5	79	66	8	5
2020	30	25	2	3	88	74	10	4
2019	35	28	5	2	127	111	9	7
2018	47	42	5	-	136	115	17	4
2017	42	36	3	3	134	112	15	7
2016	68	52	13	3	118	100	12	6
2015	61	49	8	4	125	106	11	8
całkowita niezdolność do pracy								
2024	167	144	18	5	190	169	16	5
2023	116	103	10	3	202	183	17	2
2022	142	125	9	8	222	201	18	3
2021	158	140	12	6	240	207	31	2
2020	178	143	26	9	266	237	24	5
2019	165	151	12	2	227	207	19	1
2018	181	158	22	1	290	265	23	2
2017	182	158	21	3	278	247	30	1
2016	196	166	24	6	286	249	37	-
2015	203	168	29	6	325	294	27	4
częściowa niezdolność do pracy								
2024	46	39	7	-	117	107	10	-
2023	40	38	2	-	128	110	18	-
2022	54	46	8	-	148	125	23	-
2021	47	38	9	-	141	124	17	-
2020	51	47	4	-	184	158	26	-

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	51	39	12	-	160	136	24	-
2018	51	41	10	-	201	177	24	-
2017	47	41	6	-	189	161	28	-
2016	62	53	8	1	192	162	30	-
2015	54	46	8	-	212	181	31	-

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

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

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

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (NFZ JGP 2025).

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2023	L08	8 880	6 198,74	4 148	25 712 373,52	299 901 223,22
	L21	928	41 517,55	857	35 580 540,35	
	L23	568	4 810,05	22	1 058 21,1	
	L26	51 058	7 920,25	30 113 ^a	238 502 488,25	
2022	L08	9 968	5 138,31	4 683	24 062 705,73	173 974 550,60
	L21	943	32 169,48	883	28 405 650,84	
	L23	527	4 488,67	25	112 216,75	
	L26	43 305	4 668,64	26 002 ^a	121 393 977,28	
2021	L08	9 289	4 330,32	4 155	17 992 479,60	117 527 506,49
	L21	927	26 041,67	881	22 942 711,27	
	L23	646	3 913,67	52	203 510,84	
	L26	39 536	3 110,42	24 559 ^a	76 388 804,78	
2020	L08	8 502	2 499,82	1 159	2 897 291,38	70 527 032,30
	L21	948	21 394,96	883	18 891 749,68	
	L23	471	608,04	47	28 577,88	
	L26	35 632	2 112,84	23 054 ^a	48 709 413,36	
2019	L08	9 827	1 870,09	1 390	2 599 425,10	71 938 004,81
	L21	1 002	20 629,55	944	19 474 295,20	
	L23	607	498,03	19	9 462,57	
	L26	41 080	1 944,34	25 641 ^a	49 854 821,94	
2018	L08	9 935	1 710,95	1443	2 468 900,85	59 586 233,25
	L21	1 059	16 980,72	975	16 556 202,00	
	L23	686	389,92	45	17 546,40	
	L26	39 257	1 712,00	23 682 ^a	40 543 584,00	
2017	L08	9 966	2 176,12	1390	3 024 806,80	64 776 901,47
	L21	1 115	15 286,41	1049	16 035 444,09	
	L23	643	1 672,08	27	45 146,16	
	L26	37 990	2 049,98	22279 ^a	45 671 504,42	
2016	L08	9 233	3 007,59	1637	4 923 424,83	117 570 653,68
	L21	1 052	21 216,42	971	20 601 143,82	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2015	L23	653	2 480,79	33	81 866,07	81 666 684,01
	L26	37 563	2 710,57	33928 ^a	91 964 218,96	
	L08	8 963	3 005,63	1647	4 950 272,61	
	L21	988	21 361,91	930	19 866 576,30	
	L23	607	2 843,91	30	85 317,30	
	L26	35 434	2 733,40	20767 ^a	56 764 517,80	

a rozpoznania ICD 10 - kody dodatkowe listy L1;

b kody rozpoznai: C67 z jakimkolwiek rozszerzeniem;

L08 nowotwory nerek i dróg moczowych;

L21 kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki;

L23 średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym;

L26 średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

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

2.3 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego wydaje się bezpośrednio zależeć od czynników takich jak stopień zaawansowania choroby, stosowanego leczenia, zaawansowanego wieku pacjentów oraz współchorobowości (*Cato 2021*). Ocenia się, że chorzy na raka pęcherza charakteryzują się również pogorszoną jakością życia w porównaniu do chorych na raka jelita grubego oraz raka gruczołu krokowego (*Rogers 2024*).

Objawy takie jak krwawienie, ból, bolesne oddawanie moczu i niedrożność dróg moczowych, zaparcia, zmęczenie czy stres emocjonalny niekorzystnie wpływają na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Ponadto pacjenci zgłaszają istotny wpływ

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

stosowanego leczenia na niektóre aspekty jakości życia tj. poziom zmęczenia czy codzienną aktywność (*Schneidewind 2023*). Spośród wymienionych pacjenci wskazują jako najdotkliwsze dolegliwości bólowe (*Leppert 2016, Martin 2022*), które 81% chorych ocenia jako wpływające na ich ogólną jakość życia (*Martin 2022*). Szczególnie wyraźnie widać to w grupie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Osoby w stadium przerzutowym mają znacząco niższą jakość życia w porównaniu do chorych bez zajęcia mięśni (NMIBC) oraz z zajęciem mięśni (MIBC). Średnie wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynoszą odpowiednio 78,4 pkt (SD: 13,4) dla pacjentów w stadium przerzutowym, 86,5 pkt (SD: 11,2) dla NMIBC oraz 83 pkt (SD: 12,9) dla MIBC, przy wartości $p < 0,001$ (*McCloskey 2020*). Odnotowuje się również spadek jakości życia z uwagi na rozwijające się zaburzenia funkcji seksualnych oraz niepokój o stan finansów (*Cato 2021*).

2.4 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Ogółem, jedyną skuteczną metodą leczenia raka pęcherza moczowego jest postępowanie chirurgiczne. W przypadku zmian powierzchniowych (Tis, Ta, T1) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza pęcherza (TURBT, z ang. *transurethral resection of bladder tumor*) (Wysocki 2022).

U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym stosuje się leczenie adjuwantowe z zastosowaniem dopęcherzowej szczepionki BCG lub chemioterapii (np. gemcytabina, antracyklina, taksany). Postępowaniem w nowotworach w stadium zaawansowania T2, T3 lub T4 jest wykonanie radykalnej cystektomii (RC) polegającej na wycięciu pęcherza moczowego z gruczołem krokowym, pęcherzykami nasiennym i częścią cewki moczowej u mężczyzn lub macicą, jajowodami, jajnikami i cewką moczową u kobiet (Książek 2024, Wysocki 2022). Integralnym elementem RC jest limfadenektomia miedniczna (PLND, z ang. *pelvic lymph node dissection*), w wersji standardowej obejmująca obustronne usunięcie węzłów chłonnych od podziału naczyń biodrowych wspólnych ku dołowi, zaś w zakresie PLND rozszerzonej uwzględniane są również węzły okolicy rozwidlenia aorty i biodrowych wspólnych.

Alternatywą dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii jest leczenie trójmodalne (TMT, z ang. *tri-modality therapy*) obejmujące resekcję przezcewkową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię. Do procedury tej można zakwalifikować jedynie chorych z pojedynczym guzem w stopniu poniżej T3, mniejszym niż 3 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętnej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka *in situ*, bez wodonercza, z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego. Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko - jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem urotelialny pęcherza w stadium pT3-T4 pN0 (Wysocki 2022).

Aby poprawić wyniki leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego z naciekiem na warstwę mięśniową, stosuje się chemioterapię przedoperacyjną (neoadjuwantową). Celem tej terapii jest zarówno osiągnięcie regresji guza, co powinno ułatwić przeprowadzenie zabiegu cystektomii, jak i wczesna eliminacja mikroprzerzutów, które mogą prowadzić do nawrotu choroby nowotworowej. Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat metotreksat z zagęszczaniem dawki (*dose-dense*), winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna (ddMVAC), a schematy opcjonalne to metotreksat, winblastyna,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

doksorubicyna, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (*accelerated*; aaMVAC) oraz gemcytabina, cisplatyna z zagęszczaniem dawki (ddGC). W przypadku chorych z cechą cN0 w leczeniu operacyjnym należy zastosować 3-4 kursy chemioterapii ze zintensyfikowaną dawką, a w przypadku chorych z cechą N+ w leczeniu przedoperacyjnym należy zastosować 6 kursów chemioterapii ze zintensyfikowanym dawkowaniem. U chorych na raka urotelialnego w innych obszarach układu moczowego niż pęcherz nie należy rutynowo stosować chemioterapii przedoperacyjnej (Wysocki 2022).

Zastosowanie chemioterapii lub immunoterapii adjuwantowej (pooperacyjnej) jest wciąż przedmiotem dyskusji. Adjuwantową chemioterapię opartą o cisplatynę rekomenduje się chorym po radykalnej cystektomii lub cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej. Podkreśla się jednak, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znamiennej rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby. U chorych na raka urotelialnego górnych dróg moczowych, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej rekomenduje się chemioterapię uzupełniającą opartą o schemat gemcytabina + cisplatyna (GC) lub gemcytabina + karboplatyna (GK) (w przypadku GFR < 50 ml/min) (Wysocki 2022).

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

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu dla pacjentów kwalifikujących się do podania związków platyny tj. m.in. o dobrym stanie sprawności i z dobrą czynnością nerek jest chemioterapia skojarzona, oparta na cisplatynie. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są GC lub metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna (MVAC) lub schemat MVAC w wysokiej dawce (HD-MVAC). Brak możliwości zastosowania cisplatyny zostało zdefiniowane jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: stan sprawności powyżej 1 wg ECOG, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≤60 ml/min, audiometryczna utrata słuchu stopnia ≥2, neuropatia obwodowa i niewydolność serca klasy

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

III według *New York Heart Association* (NYHA). Szacuje się, że taka sytuacja występuje u ponad 50% pacjentów z rakiem urotelialny pęcherza moczowego. Spośród schematów możliwych do zastosowania w tej grupie chorych standardem postępowania od wielu lat jest gemcytabina/karboplatyna (GK). Spośród leków biologicznych, w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny można zastosować inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 – pembrolizumab i atezolizumab (zaświadczone na terenie UE), jednak jedynie u pacjentów z ekspresją PD-1/PD-L1. Inną dość powszechnie stosowaną strategią jest ponowna chemioterapia u pacjentów wcześniej wrażliwych na cisplatynę, wyłącznie jeśli progresja wystąpiła co najmniej 6–12 miesięcy po chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie pierwszego rzutu.

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

Szacuje się, że jedynie 17-37% pacjentów otrzymuje leczenie 2. linii, a 6-12% leczenie trzeciej linii (*Rizzo 2025*). Należy podkreślić, iż **opcje leczenia chorych w kolejnych liniach są znacząco ograniczone**. Obejmują one zastosowanie chemioterapii, immunoterapii, leczenia w ramach badań klinicznych lub jedynie leczenia wspomagającego. Terapią zarejestrowaną na terenie UE terapią jest winflunina jako lek do stosowania u chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny. Zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej winflunina jest rekomendowana dla pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii lub jako leczenie 3. lub późniejszej linii (*EPAR Balversa 2024, EPAR Padcev 2022*) jednakże leczenie to nie jest finansowane w Polsce. Inne chemioterapeutyki, jak docetaksel czy paklitaksel są stosowane w leczeniu raka pęcherza poza zakresem ich wskazań rejestracyjnych. Na podstawie danych historycznych, zastosowanie taksanów lub winfluniny u chorych po leczeniu CHT opartą na **pochodnych platyny niezależnie od stosowania wcześniej immunoterapii, pozwalało na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u małego odsetka pacjentów**, do ok. 10-20% (*EMA EPAR Padcev 2022*). Ryzyko zgonu było o 12% niższe u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii platynami, leczonych w ramach 2. linii winfluniną w skojarzeniu z opieką wspomagającą w porównaniu do samej opieki wspomagającej (mediana całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 6,9 miesiąca vs 4,6 miesiąca), jednak różnica ta nie była statystycznie istotna. Zauważalny był jednak niski odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) w grupie winfluniny z opieką wspomagającą, na poziomie 8,6% (*EPAR Javlor 2009, Bellmunt 2009*). Ponadto

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

w ostatnich latach jako leczenie 2. lub późniejszych linii zarejestrowano inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab i awelumab (EMA EPAR Padcev 2022).

Progresja choroby po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na platynie oraz immunoterapią (ICI) stanowi poważne wyzwanie kliniczne. W kontekście rozpoczęcia leczenia kolejnej linii, ograniczone szanse na uzyskanie korzyści klinicznej muszą być zrównoważone z ryzykiem obciążających działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów, którzy przeszli już intensywne i wieloliniowe leczenie. Aktualnie istnieje niewiele dowodów na skuteczność stosowania winfluniny lub innych chemioterapeutyków jako terapii dla pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie oraz ICI. W niemieckiej retrospektywnej analizie w kohorcie chorych po właśnie takim leczeniu wykazano, że radiograficzną odpowiedź na leczenie uzyskano u 22,4% leczonych a mediana OS wyniosła 8,78 miesiąca, jednak różnice nie były istotne statystycznie w porównaniu do grupy bez leczenia ICI (Riedel 2022). Z kolei w badaniu norweskim, gdzie w jednej z kohort oceniano chorych otrzymujących chemioterapię kolejnej linii (winfluniną lub innymi, w tym docetakselem i paklitakselem) po uprzednim leczeniu chemioterapią opartą na platynach i pembrolizumabem uzyskano odpowiedź na leczenie na poziomie 34% (przy czym tylko 1% wykazywał odpowiedź całkowitą), z medianą OS 7,7 miesiąca (Holmsten 2023).

Jako terapię dla pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na platynach i ICI oceniano również sacytuzumab gowitekan. W 2021 r. lek ten dopuszczono do obrotu na terenie USA, w ramach przyspieszonej procedury (*accelerated approval*) w oparciu o wyniki badania II fazy TROPHY-U-01, jednak w listopadzie 2024 r. wycofano to pozwolenie (FDA Trodelvy 2024). Było to bezpośrednio związane z brakiem potwierdzonej skuteczności w zakresie wpływu na PFS i OS, ocenionej w badaniu III fazy TROPiCS-04 (Powles 2025).

Z kolei terapią zarejestrowaną w UE skierowaną do innej grupy pacjentów jest erdafitynib – lek ten jest dedykowanych chorym z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR2/FGFR3*, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (ChPL Balversa 2025). Na terenie USA w ramach procedury przyspieszonej zatwierdzono również stosowanie trastuzumabu deruteksanu w leczeniu chorych na zaawansowane/przerzutowe guzy łite, w tym pęcherza, z wykazaną ekspresją HER2 (IHC 3+) (FDA Enhertu 2024).

Jedyną terapią zatwierdzoną do stosowania w całej populacji chorych zarejestrowaną w Unii Europejskiej na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej

chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1 jest enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii (*ChPL Padcev 2024*).

2.4.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W przeglądzie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu systemowym chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (la/mUC; ang. *locally advanced / metastatic urothelial cancer*) uwzględniono zalecenia z lat 2018-2025, dostępne w językach polskim lub angielskim, opracowane przez towarzystwa naukowe międzynarodowe, europejskie lub krajowe (kraje Europy, Ameryki Płn., Australia, Nowa Zelandia) lub opiniotwórcze agencje HTA.

Zidentyfikowano dokumenty towarzystw naukowych spełniających przyjęte kryteria:

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 17.06.2025 r.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia 2. i kolejnych linii la/mUC

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia raka urotelialnego wybór terapii należy uzależnić przede wszystkim od wcześniejszego leczenia oraz wyników badań molekularnych.

Jako kluczowa opcja terapeutyczna wskazywany jest enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii.
- terapia enfortumabem wedotyny jest wskazywana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i immunoterapię w wytycznych AFU, EAU, ESMO, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SEOM/SOGUG i wytycznych szwedzkich.

Jako inne opcje leczenia tej grupy chorych wymieniany jest erdafitynib, przy czym jego zastosowanie jest ograniczone do pacjentów z mutacjami *FGFR* (AFU, EAU, ESMO, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SEOM/SOGUG), sacytuzumab gowitekan (ESMO, EAU) lub trastuzumab derukstekan możliwy do zastosowania u chorych z nadekspresją HER2 (NCCN). Wymienia się również klasyczną chemioterapię (AFU, EAU, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SIU-ICUD) opartą o monoterapie (np. paklitaksel, docetaksel lub winfluninę; EAU, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SIU-ICUD) lub skojarzenia (gemcytabina/cisplatyna, ddMVAC w osłonie G-CSF, ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina, gemcytabina/paklitaksel; NCCN).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Warto podkreślić, że populację pacjentów z rozpoznaniem LA/MUC można podzielić na dwie grupy w zależności od lokalizacji guza pierwotnego: na chorych z rakiem pęcherza moczowego oraz na pacjentów z rakiem górnych dróg moczowych (UTUC, ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*). Z uwagi na znacznie mniejszą liczebność subpopulacji chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego górnych dróg moczowych dowody naukowe efektywności klinicznej poszczególnych terapii dla wspomnianej grupy pacjentów są niższej jakości (wnioski są częściowo ekstrapolowane z badań na pacjentach z UC pęcherza moczowego), co w niektórych przypadkach przekłada się na mniejszą siłę rekomendacji. Niemniej z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że umiejscowienie guza pierwotnego nie ma znaczenia dla wyboru leczenia systemowego la/mUC w pierwszej ani kolejnych liniach terapii (zalecane terapie, jak i czynniki wpływające na wybór schematów leczenia są tożsame).

Tabela 11. Przegląd wytycznych klinicznych: 2. i dalsze linie leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Wytyczne (region)	Zalecenia
Zalecenia krajowe	
<i>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka urotelialnego</i>	
PTOK 2024 (Polska) [Wysocki 2024]	- 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 1. linii schematem skojarzonym enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu <i>FGFR3</i> [I, A]; <u>U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w 1. linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach 2. linii należy zastosować enfortumab wedotyny</u> [I, A] lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu <i>FGFR3</i> [I, A]; - U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę [I, B] lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna [II, B];
PTOK/PTU 2022 (Polska) [Wysocki 2022]	<i>Zalecenia dotyczące raka urotelialnego pęcherza moczowego</i> - U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny leczeniem z wyboru jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab [I, A]; - U chorych po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii leczeniem z wyboru jest enfortumab wedotyny [I, A]; <u>U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w 1. linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach 2. linii należy zastosować enfortumab wedotyny</u> [I, A] lub monoterapię paklitakselem, docetakselem lub winfluniną [I, B]; - U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę [I, B] lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna [II, B]
Zalecenia międzynarodowe/zagraniczne	
ESMO 2022/2024 (Europa) [Powles 2022, Powles 2024]	<i>Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:</i> <u>U chorych z progresją choroby po CHT opartej na związkach platyny</u> wskazuje się na możliwość zastosowania pembrolizumabu [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]. Inne inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs, z ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>), takie jak atezolizumab, również mogą być podawane, jednak dla nich dowody naukowe są słabsze [II, B-III, C]; <u>W przypadku gdy inne opcje nie są dostępne</u> zamiast najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, z ang. <i>best supportive care</i>) można rozważyć CHT (winfluninę [II, C] lub taksany [III, C]);

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wytyczne (region)	Zalecenia
	• U pacjentów z progresją po leczeniu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem można zalecić standardową CTH opartą na platynie bez leczenia podtrzymującego awelumabem u nieprzebadanych pacjentów lub erdafitynib w wybranych guzach z zaburzeniami <i>FGFR</i> [IV, B] (<i>Powles 2024</i>); • Ponowne zastosowanie ICI w monoterapii nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D] (<i>Powles 2024</i>); • Enfortumab wedotyny jest zalecane jako standardowe leczenie w populacji chorych, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią i ICI [I, A; ESMO-MCBS wersja 1.1, wynik: 4] (<i>Powles 2022</i>); • Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami DNA i mutacjami <i>FGFR</i>, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią i ICI [I, A ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] (<i>Powles 2024</i>); • Sacytuzumab gowitekan może być zalecany u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią i ICI [III, B; wynik na skali ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA] (<i>Powles 2024</i>); • U pacjentów z progresją po leczeniu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu pembrolizumabem jako terapię 3. i 4. linii można rozważyć terapie, które nie były wcześniej stosowane [V, C] (<i>Powles 2024</i>);
EAU 2025 (Europa) [<i>Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a</i>]	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego: <u>Leczenie 2. linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny</u> • Należy zaproponować CTH skojarzoną zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatinę w skojarzeniu z gemcytabiną) [rekomendacja: słaba]; • W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: słaba]; • Należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu derukstekanu w przypadku nadekspresji HER2 (IHC 3+) [rekomendacja: słaba]; • Można rozważyć CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę) [rekomendacja: słaba]; <u>Leczenie 2. linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie ± ICI</u> • Należy zaproponować enfortumab wedotyny [rekomendacja: silna]; • W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: silna]; • <u>W przypadku, gdy wcześniej nie stosowano ICI</u> należy zaproponować pembrolizumab [rekomendacja: silna]; • Należy rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekan [rekomendacja: słaba]; • Można rozważyć CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę) [rekomendacja: słaba]; <u>Leczenie dalszych linii po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny, ICI, CTH opartej na platynie</u> • Zalecenie ogólne: należy zaproponować udział w badaniach klinicznych. Należy rozważyć zastosowanie wyłącznie BSC, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszego leczenia systemowego raka [rekomendacja: silna]; • W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> należy zaproponować erdafitynib [rekomendacja: słaba];

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wytyczne (region)	Zalecenia
	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych: <u>2. i kolejne linie leczenia</u> - Należy zaproponować CTH skojarzoną opartą na platynie jako leczenie 2. linii, jeśli nie była wcześniej stosowana w leczeniu 1. linii [rekommendacja: silna]; - Pacjentom z chorobą przerzutową z progresją choroby podczas lub po CTH skojarzonej opartej na platynie, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego awelumabem należy zaproponować ICI (pembrolizumab) [rekommendacja: silna]; <u>Pacjentom wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 należy zaproponować enfortumab wedotyny [rekommendacja: silna];</u> - Pacjentów z UTUC należy testować pod kątem zmian w genie <i>FGFR</i> (mutacje <i>FGFR2/3</i> lub fuzje <i>FGFR3</i>) przed leczeniem erdafitynibem [rekommendacja: silna]; - Należy zaproponować erdafitynib jako alternatywne leczenie w kolejnych liniach leczenia pacjentom wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i u których występują zmiany genetyczne w genie <i>FGFR</i> (mutacje <i>FGFR2/3</i> lub fuzje <i>FGFR3</i>) [rekommendacja: silna]; - Należy zaproponować winfluninę jako leczenie 2. linii pacjentom z chorobą przerzutową, jeśli zastosowanie immunoterapii lub CTH skojarzonej nie jest możliwe. Alternatywnie winflunina może być zaproponowana jako leczenie III lub kolejnej linii leczenia [rekommendacja: silna]; - Pacjentom z objawowym z resekcyjnymi miejscowo zaawansowanymi guzami należy zaproponować nefroureterektomię jako leczenie paliatywne [rekommendacja: słaba];
NCCN 2025, wersja 1.2025 (USA) [NCCN 1.2025]	Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego <u>Leczenie 2. linii po ICI i enfortumabie wedotyny (bez wcześniejszej CTH):</u> - schematy preferowane: ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; gemcytabina/karboplatyna [2B]; schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: gemcytabina/cisplatyna/niwolumab [2B]; <u>Leczenie 2. linii po CTH (bez wcześniejszego leczenia ICI lub enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: pembrolizumab [2A; 1 dla pacjentów po leczeniu CTH opartą na platynie]; enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; <u>enfortumab wedotyny</u> [2A]; niwolumab [2B]; awelumab [2B]; schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: ddMVAC w osłonie G-CSF [2B]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; gemcytabina/cisplatyna [2B];
Padcev (enfortumab wedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wytyczne (region)	Zalecenia
	<u>Leczenie 2. linii po ICI (bez wcześniejszego leczenia CTH lub enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: enfortumab wedotyny [2A]; enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; gemcytabina/karboplatyna [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: gemcytabina/cisplatyna/niwolumab [2B]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; <u>Leczenie 2. linii po CTH i ICI (bez wcześniejszego leczenia enfortumabem wedotyny):</u> - schematy preferowane: enfortumab wedotyny [1]; schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: enfortumab wedotyny/pembrolizumab [2A]; paklitaksel lub docetaksel [2A]; gemcytabina [2A]; gemcytabina/cisplatyna [2A]; ddMVAC w osłonie G-CSF [2A]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: sacytuzumab gowitekan [2A]; <u>Leczenie kolejnych linii po CTH, ICI i enfortumabie wedotyny:</u> - schematy preferowane: schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów (opisane poniżej); - inne schematy zalecane: gemcytabina [2A]; paklitaksel lub docetaksel [2A]; ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2B]; gemcytabina/paklitaksel [2B]; - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych: sacytuzumab gowitekan [2A]; <u>Schematy terapii włączane do leczenia po ocenie biomarkerów:</u> erdafitynib (z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i>) [2A; 1 w przypadku chorych otrzymujących wcześniej związki platyny i ICI, jeśli kwalifikowali się do takiego postępowania]; trastuzumab derukstekan (z ekspresją HER2 IHC 3+) [2A];
Szwedzkie wytyczne krajowe (Szwecja) [Ullén 2025]	- Poprzednie zalecenia dotyczące leczenia 2. linii po progresji po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie pozostają niezmienione – zaleca się monoterapię pembrolizumabem lub winfluniną. - Podobnie, rekomendacją dla 3. linii leczenia po progresji po terapii platyną i immunoterapii pozostaje monoterapia z użyciem enfortumabu wedotyny.
AFU 2024-2026 (Francja) [AFU 2024, AFU 2024a]	Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego - W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano skojarzenie enfortumab wedotyny + pembrolizumab zaleca się schematy wielolekowej chemioterapii opartej o sole platyny; zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji <i>FGFR2/3</i> w celu zastosowania inhibitora FGFR [stopień rekomendacji: niski]; - W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na solach platyny i nie stosowano immunoterapii zaleca się immunoterapię pembrolizumabem [stopień rekomendacji: wysoki];

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wytyczne (region)	Zalecenia
	- W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na solach platyny i immunoterapię w ramach leczenia podtrzymującego zaleca się zastosowanie enfortumabu wedotyny; zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji <i>FGFR2/3</i> w celu zastosowania inhibitora FGFR [stopień rekomendacji: wysoki]; - W kolejnych liniach leczenia u chorych z progresją po leczeniu solami platyny i pembrolizumabem zaleca się zastosowanie enfortumabu wedotyny [stopień rekomendacji: wysoki]. Zaleca się również rozważenie udziału w badaniach klinicznych [stopień rekomendacji: wysoki]. Zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji <i>FGFR2/3</i> w celu zastosowania inhibitora FGFR, u chorych z progresją po leczeniu 1. linii chemioterapią opartą na solach platyny i/lub immunoterapią [stopień rekomendacji: wysoki]. Można również rozważyć chemioterapię taksanami [stopień rekomendacji: niski]; Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego górnych dróg moczowych - W 2. linii leczenia należy zastosować chemioterapię lub erdafitynib (wyłącznie w przypadku wykrycia mutacji <i>FGFR2/3</i>) u chorych z progresją po 1. linii leczenia z zastosowaniem skojarzenia enfortumab wedotyny + pembrolizumab [stopień rekomendacji: niski]; - W 2. linii leczenia należy zastosować chemioterapię lub erdafitynib (wyłącznie w przypadku wykrycia mutacji <i>FGFR2/3</i>) u chorych z progresją po 1. linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii i immunoterapii [stopień rekomendacji: wysoki]; - W 2. linii leczenia należy zastosować pembrolizumab u chorych z progresją po 1. linii leczenia wyłącznie z zastosowaniem chemioterapii [stopień rekomendacji: wysoki];
CUA/GUMOC 2024 (Kanada) [Stecca 2024]	Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC <u>Leczenie systemowe 2. i kolejnych linii:</u> - dla pacjentów z progresją po leczeniu enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem w 1. linii opcje terapii systemowej w 2. i kolejnych liniach leczenia obejmują CTH opartą na związkach platyny, erdafitynib lub taksany; - dla pacjentów z progresją po leczeniu CTH opartą na związkach platyny i ICI (zarówno w schemacie jednoczesnego podawania cisplatyny, gemcytabiny i niwolumabu, jak i schemacie platyna, gemcytabina z podtrzymującym awelumabem) opcje w 2. i kolejnych liniach leczenia obejmują enfortumabu wedotyny, erdafitynib (jeśli wykryto zmianę <i>FGFR2/3</i>), monoterapię taksanami oraz ponowne zastosowanie platyny w wybranych przypadkach; - dla pacjentów, którzy nie otrzymali ICI w 1. linii ani w leczeniu podtrzymującym preferowaną opcją 2. linii jest pembrolizumab;
SEOM/SOGUG 2021 (Hiszpania) [Valderrama 2022]	Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego UC pęcherza moczowego - U chorych z progresją do terapii pierwszego rzutu opartej na platynie standardem postępowania są inhibitory PD-1/PD-L1 – pembrolizumab [IA] lub atezolizumab [IIB]. W przypadku chorych, u których terapia anty-PD-1/PD-L1 nie jest możliwa alternatywą jest leczenie winfluniną [IIB]; - U pacjentów z progresją po chemioterapii zawierającej platynę i ICI zaleca się stosowanie enfortumabu-wedotyny jako standardowego leczenia [IA]; - Dla pacjentów z progresją po chemioterapii zawierającej platynę z lub bez wcześniejszego leczenia ICI, ze zmianami molekularnymi w genie <i>FGFR</i> można rozważyć erdafitynib [IIB];
SITC 2021 (wytyczne)	Zalecenia dotyczące immunoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Wytyczne (region)	Zalecenia
międzynarodowe) [Galsky 2021]	W kolejnych liniach leczenia u pacjentów z mUC opornym na leczenie pochodnymi platyny zaleca się pembrolizumab [LE: 2]. W tym wskazaniu zarejestrowane są również awelumab i niwolumab;
SIU-ICUD 2018 (wytyczne międzynarodowe) [Merseburger 2019]	Zalecenia dotyczące leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego <u>Chemioterapie 2. linii:</u> - Stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych można dokonywać w oparciu o stan sprawności ECOG (PS > 1), poziom hemoglobiny (< 10 g/dl), obecność przerzutów w wątrobie oraz czas od poprzedniej CTH [LOE 2, <i>Grade B</i>]. - Decyzja o podaniu CTH 2. linii powinna być uzależniona od stanu sprawności pacjenta, współchorobowości i wieku, jak również woli pacjenta poddania się takiemu leczeniu [LOE 2, <i>Grade B</i>]. - Standardowa CTH u pacjentów w złym stanie sprawności (PS > 1) ma marginalną skuteczność; należy rozważyć wdrożenie BSC [LOE 3, <i>Grade C</i>]. - U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których do progresji doszło > 6 mies. po leczeniu 1. linii, z oceną stanu sprawności 0 lub 1, można rozważyć ponowną CTH opartą na cisplatynie [LOE 3, <i>Grade B</i>]. - Winflunina jest terapią zatwierdzoną do stosowania w 2. linii, po CTH opartej na platynie, w Europie ale nie w Ameryce Płn; wdrożenie tej terapii należy rozważyć, jeżeli jest dostępna [LOE 3, <i>Grade B</i>]. - W 2. linii można rozważyć zastosowanie CTH – monoterapii lub schematów skojarzonych, w szczególności z udziałem paklitakselu, docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny i karboplatyny [LOE 3, <i>Grade B</i>]. <u>Immunoterapie 2. linii:</u> - ICIs anty-PD-1/PD-L1 wykazują poprawę ORR i OS, przy mniejszej toksyczności, w porównaniu do CTH pojedynczymi lekami w 2. linii, po wcześniejszej CTH opartej na platynie. Poziom dowodów przewagi ICI nad CTH jest najwyższy dla pembrolizumabu. W związku z tym ICI powinny być w tym wskazaniu preferowane względem CTH [LOE 2, <i>Grade B</i>]. - Ekspresja PD-L1 oceniana w IHC nie jest właściwym predyktorem odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 [LOE 2, <i>Grade D</i>]. - Dowody wspierające stosowanie oceny obciążenia nowotworu mutacjami (TNB, ang. <i>total mutational burden</i>) w przewidywaniu odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 są niewystarczające [LOE 2, <i>Grade D</i>]. <u>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</u> - Innowacyjne terapie UC ukierunkowane molekularnie są pilnie potrzebne [Grade C].

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

2.4.2 Leczenie finansowane w Polsce

W poniższym rozdziale omówiono status refundacyjny terapii zalecanych wytycznymi klinicznymi w leczeniu raka urotelialnego.

Program lekowy

Przez wiele lat dostęp do nowoczesnego leczenia dla polskich pacjentów z rakiem urotelialnym był poważnie ograniczony. Przełom nastąpił dopiero w listopadzie 2022 r., kiedy wprowadzono program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Od tego czasu program jest systematycznie rozszerzany – w 2023 r. objęto refundacją dwie kolejne innowacyjne terapie, w tym enfortumab wedotyny, uznawany za przełomową technologię o wysokim stopniu innowacyjności. Z tego względu konieczne jest utrzymanie finansowania tego leczenia, tak by polscy pacjenci w dalszym ciągu mieli dostęp do tej terapii.

W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025) finansowane jest:

- leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny z zastosowaniem awelumabu (objęcie refundacją od listopada 2022 r.);
- leczenie uzupełniające raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0¹ z zastosowaniem niwolumabu (objęcie refundacją od listopada 2023 r.);
- leczenie drugiej lub trzeciej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania – poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej

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

śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) z zastosowaniem enfortumabu wedotyny (objęcie refundacją od listopada 2023 r.).

Chemioterapia

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., w ramach katalogu chemioterapii w zakresie klasycznej chemioterapii, która zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej znajduje zastosowanie w leczeniu raka urotelialnego, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: cisplatyna (ICD-10: C65-68), gemcytabina (ICD-10: C65-68), karboplatyna (ICD-10: C65-68), metotreksat (ICD-10: C67), doksorubicyna (ICD-10: C65-68). Ponadto w powyższym wskazaniu finansowaniem ze środków publicznych, pomimo braku takiej rejestracji w Polsce (zastosowanie *off-label*), objęte są następujące chemioterapeutyki: cyklofosfamid (ICD-10: C65-68), dakarbazyna (ICD-10: C65-68), etopozyd (ICD-10: C65-68), ifosfamid (ICD-10: C65-68), irynotekan (ICD-10: C67), paklitaksel (ICD-10: C67), winkrystyna (ICD-10: C65-68) i winorelbina (ICD-10: C65-68). Z kolei leki zawierające docetaksel (zastosowanie *off-label*) mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

W tabeli poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego w Polsce.

Tabela 12. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 19/03/2025)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
KARBOPLATYNA [Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
CISPLATYNA [Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	chemioterapia nowotworów złośliwych zaawansowanego raka pęcherza moczowego
CYKLOFOSFAMID [Endoxan]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
DAKARBAZYNA [Detimedac]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 19/03/2025)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
	wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	
DOCETAKSEL [Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord]	- (finansowanie rozliczane w ramach JGP)	brak rejestracji w leczeniu UC
DOKSORUBICYN [Doxorubicin-Ebewe, Adriablastina PFS, Caelyx, Doxorubicinum Accord]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	wskazana w leczeniu raka pęcherza moczowego
ETOPOZYD [Etoposid-Ebewe, Etopozyd Accord]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
FLUOROURACYL [5 Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord]	wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
GEMCYTABINA [Gemcitabinum Accord, Gempol]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	wskazana w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami
IFOSFAMID [Hloxan]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
IRYNOTEKAN [Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
METOTREKSAT [Methotrexat Ebewe, Metotreksat Accord]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
PAKLITAKSEL [Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
TEMOZOLOMID [Temzolomide Accord, Temzolomide Glenmark, Temzolomide Sun,]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) <u>u dzieci do 18 rż</u>	brak rejestracji w leczeniu UC
WINFLUNINA	brak refundacji w leczeniu UC	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny
WINKRYSTYNA [Vincristine Teva]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 19/03/2025)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
	wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	
WINORELBINA [Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva]	- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) - wtórny nowotwór złośliwy pęcherza oraz innych nieokreślonych części układu moczowego	brak rejestracji w leczeniu UC
WINBLASTYNA	brak refundacji w leczeniu UC	choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarniczy, przewlekła białaczka limfatyczna, rak jąder. Niekiedy stosuje się w innych nowotworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyna rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej

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

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

Zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny to agresywny nowotwór, charakteryzujący się niskim odsetkiem długoterminowych przeżyć i wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Rak urotelialny jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych w Polsce, zwłaszcza u mężczyzn. Przemawiają za tym szczególnie dane epidemiologiczne, wskazujące na wysoką zachorowalność na ten nowotwór oraz najwyższą w skali Unii Europejskiej związaną z nim śmiertelność. Dodatkowo sytuację pogarsza, sygnalizowana przez ekspertów, niska świadomości społeczna choroby i czynników ryzyka jej rozwoju, opóźniające moment ich zgłoszenia się do lekarza i powodująca, że wielu chorych rozpoczyna leczenie w bardzo zaawansowanym stadium. Co istotne, w przypadku stadium przerzutowego odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 5%. Pomimo postępu w leczeniu 1. linii – w tym wprowadzenia immunoterapii (np. awelumabu jako terapii podtrzymującej) – większość pacjentów ostatecznie doświadcza progresji i wymaga skutecznych opcji leczenia 2. linii.

Obecnie standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 jest wnioskowana terapia enfortumabem wedotyny, będącym koniugatem przeciwciała i leku (ADC). Terapię tą zarejestrowano po raz pierwszy w grudniu 2019 r. na terenie Stanów Zjednoczonych, a następnie w kwietniu 2022 r. na terenie Europy do stosowania u chorych na Ia/mUC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*Wong 2022*), w oparciu o przełomowe wyniki badania rejestracyjnego III fazy EV-301. Od momentu rejestracji enfortumab wedotyny jest rekomendowany w wielu międzynarodowych wytycznych klinicznych – obecnie jest wskazywany jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej zarówno chemioterapię opartą na platynie, jak i immunoterapię w wytycznych AFU, EAU, ESMO, CUA/GUMOC, NCCN, PTOK, SEOM/SOGUG i wytycznych szwedzkich.

Począwszy od 1 listopada 2023 r. monoterapia enfortumabem wedotyny jest finansowana ze środków Funduszu Medycznego w ramach programu lekowego „*Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)*” dla polskich chorych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Przedkładane analizy dotyczą wniosku o kontynuację refundacji terapii enfortumabem wedotyny w ramach wspomnianego programu lekowego tak by polscy pacjenci w dalszym ciągu mieli dostęp do tej terapii. Biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność chemioterapii w kolejnych liniach oraz brak alternatywnych, skutecznych opcji leczenia po immunoterapii,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

dostęp do enfortumabu wedotyny w 2. linii leczenia mUC jest niezbędny z punktu widzenia poprawy rokowania i jakości życia pacjentów z rakiem urotelialnym w Polsce.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebności pacjentów realnie otrzymujących enfortumab wedotyny w warunkach polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego B.141.FM w związku z refundacją terapii EV ze środków Funduszu Medycznego od 1 listopada 2023 r. W zestawieniu posłużono się ogólnodostępnymi statystykami NFZ (statystyki.nfz.gov.pl) oraz danymi niepublikowanymi (NFZ 2025).

Tabela 13. Liczebności pacjentów leczonych terapią EV w programie B.141.FM w kolejnych miesiącach od początku jej refundacji w rozważanym wskazaniu.

Okres	Narastająco	Nowi pacjenci*	Źródło
11.23	22	22	Na podstawie <i>statystyki.nfz.gov.pl</i>
12.23	25	3	
01.24 ‡	36	11	
02.24 ‡	49	13	
03.24 ‡	62	13	
04.24 ‡	80	18	
05.24 ‡	94	14	Na podstawie NFZ 2025 (dane niepublikowane, znak sprawy: NFZ-DGL.0143.56.2025 2025.178353.ANDY)
06.24 ‡	109	15	
07.24 ‡	135	26	
08.24 ‡	147	12	
09.24 ‡	161	14	
10.24 ‡	188	27	
11.24 ‡	188	0	
12.24 ‡	200	12	
01.25	212	12	
02.25	230	18	

* obliczenia własne na podstawie wartości skumulowanych.

‡ według danych raportowanych przez Uchwałę Rady NFZ dla okresu od początku roku do końca IV kwartału 2024 r. liczba pacjentów otrzymujących leczenie enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM wyniosła 210 pacjentów (UR NFZ 10/04/2025), co przekraczało raportowaną liczbę 175 pacjentów (a także liczbę 200 pacjentów w przypadku kontynuowania leczenia przez pacj. włączonych w 2023 r.) wyznaczoną na podstawie uzyskanych danych niepublikowanych (NFZ 2025, znak sprawy: NFZ-DGL.0143.56.2025 2025.178353.ANDY). Mimo to, niniejszą analizę oparto na uzyskanych danych niepublikowanych ze względu na możliwość wyznaczenia liczby nowych pacjentów w przedziałach miesięcznych.

W okresie od rozpoczęcia refundacji terapii EV do końca lutego 2025 roku, na leczenie w rozpatrywanym wskazaniu zostało włączonych 230 nowych pacjentów (25 chorych w 2023 r., 175 chorych w 2024 r. i 30 chorych do lutego 2025 r.; NFZ 2025, dane niepublikowane), co wskazuje na potrzebę dalszej dostępności tej strategii terapeutycznej.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W globalnym randomizowanym badaniem klinicznym fazy III EV-301, wykazano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny w porównaniu z chemioterapią standardową z wyboru lekarza – 5,55 vs 3,71 miesiąca; HR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,75); $p<0,001$ dla okresu obserwacji o medianie 11,1 miesiący (*Powles 2021*) oraz 5,55 vs 3,71 miesiąca; HR=0,63 (95% CI: 0,53; 0,76); $p<0,001$ dla okresu obserwacji o medianie 23,75 miesiąca (*Rosenberg 2023*). Dodatkowo monoterapia enfortumabem wedotyny istotnie wydłużała całkowite przeżycie (OS) – mediana OS wynosiła 12,88 vs 8,97 miesiąca; HR=0,70 (95% CI: 0,56; 0,89); $p=0,001$ dla pierwszego odcięcia danych (*Powles 2021*) oraz 12,91 vs 8,94 miesiąca; HR=0,70 (95% CI: 0,58; 0,85); $p=0,00015$ dla drugiego (*Rosenberg 2023*). Skuteczność leczenia została również potwierdzona dla podgrup pacjentów, określonych jako „podgrupy trudne do leczenia”, ze względu na: wiek ≥ 65 lat, obecność przerzutów w wątrobie, pierwotne umiejscowienie guza w górnych drogach moczowych oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie ICI anty-PD-1/PD-L1 (*Rosenberg 2021*). Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), zarówno ogólna, jak i w stopniu ≥ 3 , była podobna w obu grupach, co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny w porównaniu z klasyczną chemioterapią (*Powles 2021*) – obserwacje te potwierdzono również dla dłuższego okresu obserwacji (*Rosenberg 2023*). Jakość życia pacjentów podczas stosowania enfortumabu wedotyny w monoterapii była utrzymana w porównaniu do zastosowania chemioterapii, a u chorych odnotowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, które uznawane są za jeden z najbardziej obciążających objawów UC (*Rosenberg 2024*).

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*ChPL Padcev 2024*).

Wnioskowany program lekowy zakłada kontynuację leczenia (odnowienia po decyzji wydanej w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego) enfortumabem wedotyny w monoterapii w ramach programu lekowego 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) pacjentów spełniających poniższe kryteria ogólne oraz szczegółowe, podsumowane poniżej.

Kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;
- 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;
- 4) wiek 18 lat i powyżej;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;

- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

Kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego zawierają się więc we wskazaniu rejestracyjnym dla leku Padcev i stanowią jego uszczegółowienie. Jednocześnie kryteria kwalifikacji są tożsame z kryteriami aktualnie obowiązującego programu lekowego. Pełną treść wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1.

Zgodnie z programem lekowym B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (MZ 19/03/2025), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia enfortumabem wedotyny w ramach programu znajdują się:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;
- 3) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 4) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Biorąc pod uwagę ostatnie kryterium kwalifikacji (historia leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w rozważanym wskazaniu) spośród wymienionych powyżej, aktualnie w programie lekowym B.141.FM. refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1:

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

Na podstawie powyższego, populację docelową dla terapii skojarzonej enfortumabu wedotyny w warunkach polskich **stanowią obecnie pacjenci:**

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- którzy otrzymali terapię uzupełniającą niwolumabem i doświadczyli progresji do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (wczesna progresja), a następnie zgodnie z zaleceniami wytycznych PTOK (Wysocki 2024), otrzymali chemioterapię opartą o związki platyny z możliwością zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym,
- którzy otrzymali terapię uzupełniającą niwolumabem i doświadczyli progresji powyżej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (późna progresja), a następnie otrzymali leczenie takie jak pacjenci wcześniej nieleczeni, zgodnie z zaleceniami wytycznych PTOK (Wysocki 2024). W warunkach obecnej praktyki klinicznej była to chemioterapia oparta o związki platyny z możliwością zastosowania awelumabu w leczeniu podtrzymującym,
- którzy nie zostali poddani leczeniu uzupełniającemu niwolumabem i otrzymali leczenie systemowe pierwszej linii chemioterapią opartą o związki platyny oraz terapię podtrzymującą awelumabem.

Jako punkt wyjściowy oszacowań populacji docelowej przyjęto liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) według KRN i Globocan. Uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznań C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznań UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowana roczna liczba chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniosła 3 432 pacjentów w 2025 r.

Po uwzględnieniu odsetków pacjentów poddanych terapii systemowej w 1. linii, otrzymujących chemioterapię opartą o pochodne platyny i uzyskujących korzyść kliniczną, jak i uwzględniając liczebności pacjentów otrzymujących leczenie awelumabem i doświadczających progresji po leczeniu podtrzymującym tym inhibitorem PD-L1, a następnie poddanych leczeniu systemowemu w kolejnej linii i wykazujący sprawność według skali ECOG w zakresie 0-1, liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] w 2025 r.

Schemat oszacowania populacji uwzględnia wymienione powyżej główne kryteria kwalifikacji do programu, z pominięciem m.in. szczegółowych kryteriów dotyczących chorób współistniejących.

Poszczególne etapy oszacowania aktualnej populacji docelowej dla terapii enfortumabem wedotyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 14. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2025 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>				
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 582	Prognoza na podst. Globocan 2022 i KRN 2022
2	w tym: rak urotelialny (UC)	90% z (1)	9 524	Chłosta 2013, Księżek 2022, Martin 2016
3	Pozostałe lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% / (100%-8,9%) z (2)	932	Bhatt 2012, Eylert 2013
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 456	Suma (2)+(3)
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 004	Aly 2020
6	Liczba chorych w stopniu I-III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 452	Aly 2020
7	w tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 428	Stein 2001
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 432	Suma (5)+(7)
9	Liczba chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego	71,6% z (8)	2 456	Geynisman 2022
10	w tym chorzy otrzymujący chemioterapię opartą na platynie	91,8% z (9)	2 254	Maráz 2023
11	w tym chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po CTH	69% z (10)	1 555	Średnia z von der Maase 2000, Dogliotti 2007, Bellmunt 2012
12	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	80,4% z (11)	1 250	Geynisman 2022
13	Liczba chorych włączanych na terapię podtrzymującą inhibitorem PD-L1 (awelumabem)			ekstrapolacja liniowa na podst. danych NFZ: statystyki.nfz.gov.pl i NFZ 2025 (niepublikowane)
14	Liczba chorych z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii podtrzymującej awelumabem			Modelowanie przepływu leczonych na podstawie krzywej DFS z badania RWE (Moon 2024)
15	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia			Barthélémy 2024

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2025 r.	Źródło
16	w tym: stan sprawności ECOG 0-1			Średnia ważona z Holmsten 2023, Yamamoto 2021, Rizzo 2025
Liczebność populacji docelowej				

Szacowana wielkość aktualnej populacji docelowej wynosi dla 2025 r. Szczegółowe oszacowanie zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet (BIA Padcev 2025).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

5 Opis ocenianej interwencji – Padcev (enfortumab wedotyny)

Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek (ADC) ukierunkowany na nektynę-4, białko adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność przeciwnowotworowa enfortumabu wedotyny polega na wiązaniu ADC do komórek wykazujących ekspresję nektyny-4, a następnie internalizacji kompleksu ADC-nektyna-4 i uwolnieniu MMAE przez rozszczepienie proteolityczne. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy. MMAE uwalniania z komórek, 12 na które jest ukierunkowany enfortumab wedotyny, może dyfundować do pobliskich komórek wykazujących niewielką ekspresję nektyny-4, powodując cytotoksyczną śmierć komórki (*ChPL Padcev 2024*).

Enfortumab wedotyny to pierwszy lek z klasy ADC zarejestrowany do stosowania w UC, który w grudniu 2019 r. uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie USA (*Zarrabi 2025*). 13 kwietnia 2022 r. lek ten został dopuszczony do obrotu do na terenie Unii Europejskiej (*KE Padcev 2022*) we wskazaniu do stosowania w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (*ChPL Padcev 2024*).

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny. Zalecana dawka enfortumabu wedotyny wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Enfortumabu wedotyny nie można podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) (*ChPL Padcev 2024*).

Przeciwwskazania do zastosowania obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorb 20).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Padcev z dnia 5 grudnia 2024 r. (*ChPL Padcev 2024*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Padcev (enfortumab wedotyny).

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

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

Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Wydalanie

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

Specjalne grupy pacjentów

Osoby starsze

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

Rasa i płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

Na podstawie analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych, wykorzystując dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami nie stwierdzono istotnych różnic między ekspozycją ADC. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita od 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AST lub bilirubina całkowita $\leq$ GGN i AST $>$ GGN, $n = 65$) obserwowano 37% wzrost wartości AUC niesprężonej MMAE w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enfortumab wedotyny badano jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ($n = 3$) i nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AST) lub przeszczepienia wątroby na farmakokinetykę ADC lub niesprężonej MMAE nie jest znany.

Przewidywania modelowania farmakokinetycznego oparte na fizjologii

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ketokonazolem (skojarzony inhibitor P-gp i silny inhibitor CYP3A) zwiększy wartość Cmax niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny z ryfampicyną (skojarzony induktor P-gp i silny induktor CYP3A) zmniejszy wartość Cmax niesprężonej MMAE i w niewielkim stopniu wartość AUC bez zmiany ekspozycji na ADC. Pełen wpływ ryfampicyny na Cmax MMAE w modelu PBPK może być niedoszacowany.

Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie enfortumabu wedotyny nie wpłynie na ekspozycję na midazolam (czuły substrat CYP3A). Badania w warunkach *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że MMAE hamuje CYP3A4/5, ale nie wpływa na inne izoformy CYP450. MMAE nie indukowała głównych enzymów CYP450 w ludzkich hepatocytach.

Badania w warunkach *in vitro*

Dane z badań w warunkach *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem, ale nie inhibitorem, białka transportującego pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp). W badaniach w warunkach *in vitro* ustalono, że MMAE nie była substratem białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), białka oporności wielolekowej 2 (ang. *Multidrug Resistance-Associated Protein 2*, MRP2), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (OATP1B1) lub 1B3 (OATP1B3), nośnika 2 kationów organicznych (ang. *Organic Cation Transporter 2*, OCT2) ani nośnika 1 (ang. *Organic Anion Transporter 1*, OAT1) lub 3 (OAT3) anionów organicznych. MMAE nie była inhibitorem pompy eksportującej kwasy żółciowe (ang. *Bile Salt Export Pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie.

Wskazanie

- Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
- Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dawkowanie

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny w monoterapii wynosi 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym przez 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

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

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych:

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

Modyfikacje dawki

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

Działanie niepożądane	Ciężkość*	Modyfikacja dawki*
Reakcje skórne	Podjęrzewany zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> , SJS) lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN), lub zmiany pęcherzowe	Natychmiast wstrzymać podawanie i objąć pacjenta opieką specjalistyczną
	Potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć leczenie
	Stopień 4. lub nawracający stopień 3.	
	Pogorszenie stopnia 2. Stopień 2. z gorączką Stopień 3.	
		- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1. - Rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną 4 - Wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

Hiperglikemia	Glikemia >13,9 mmol/l (>250 mg/dl)	- Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) - Wznović leczenie w tej samej dawce
Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD)	Stopień 2	Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1., następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień ≥ 3 .	Zakończyć leczenie
Neuropatia obwodowa	Stopień 2	- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1. - W przypadku pierwszego wystąpienia wznowić leczenie w tej samej dawce - W przypadku nawrotu wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤ 1., a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Stopień ≥ 3 .	Zakończyć leczenie

*Toksywności oceniano według Wspólnych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCA), wersja 5.0, zgodnie z którymi stopień 1. oznacza nasilenie łagodne, stopień 2. umiarkowane, stopień 3. ciężkie, a stopień 4. zagrażające życiu

Specjalne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)	
Przeciwwskazania	względu na niewielką liczbę danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2 ChPL). <i>Dzieci i młodzież</i> Enfortumab wedotyny nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Sposób podawania Produkt leczniczy Padcev podaje się dożylnie. Zalecana dawka musi być podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Enfortumabu wedotyny nie można podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy dokładnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje skórne Reakcje skórne związane z podawaniem enfortumabu wedotyny są wynikiem jego wiązania do nektyny-4 ulegającej ekspresji w skórze. W przypadku wystąpienia gorączki lub objawów grypopodobnych, które mogą być pierwszymi objawami ciężkiej reakcji skórnej, należy obserwować pacjentów. Donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w związku ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Częstość występowania reakcji skórnych była większa, gdy enfortumab wedotyny podawano w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały również skórne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, w tym SJS i TEN, ze skutkiem śmiertelnym, głównie w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających ciężkich reakcji skórnych. W przypadku pogorszenia reakcji stopnia 2., wystąpienia reakcji stopnia 2. z gorączką lub wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. należy wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia ≤ 1. i rozważyć objęcie pacjentów opieką specjalistyczną. Wznowić leczenie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz punkt 4.2 ChPL). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Częstość występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, była większa podczas podawania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, takich jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. W przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2. należy podać kortykosteroidy (np. prednizon lub jego odpowiednik w dawce początkowej 1-2
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)

mg/kg mc./dobę, którą następnie należy stopniowo zmniejszać). Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia 2. i rozważyć zmniejszenie dawki. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i kwasica ketonowa cukrzycowa (ang. *Diabetic Ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zgonów, występowały u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie lub bez niej, leczonych enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z wcześniej istniejącą hiperglikemią lub wysokim wskaźnikiem masy ciała ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Pacjentów ze stężeniem $HbA_{1c} \geq 8\%$ w punkcie wyjściowym wykluczono z badań klinicznych. Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii. Jeżeli stężenie glukozy jest podwyższone, tj. ma wartość $>13,9 \text{ mmol/l}$ ($>250 \text{ mg/dl}$), należy odstawić produkt leczniczy Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Ciężkie zakażenia

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

Neuropatia obwodowa

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

Zaburzenia oka

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

Wynaczynienie w miejscu podania wlewu

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

Toksyczność dla zarodka lub płodu i antykoncepcja

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego- Padcev (enfortumab wedotyny)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Informacja dla pacjenta
	Lekarz przepisujący Padcev ma obowiązek omówić z pacjentem ryzyka związane z leczeniem tym produktem leczniczym, w tym z leczeniem skojarzonym z pembrolizumabem. Każdorazowo po przepisaniu leku pacjent powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta. Leczenie produktem leczniczym Padcev powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić dobry dostęp żylny.

5.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Padcev jest finansowany ze środków Funduszu Medycznego w ramach programu lekowego „*Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)*” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025). Produkt leczniczy Padcev został uwzględniony na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanym 15 marca 2023 r. (TLI 2023).

Tabela 16. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	1291.0, Enfortumab wedotyny	2813,00	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	1291.0, Enfortumab wedotyny	4219,50	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

W Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT zidentyfikowano ocenę dla leku Padcev prowadzoną na podstawie art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) , w celu opracowania i opublikowania Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Produkt leczniczy Padcev we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 został uwzględniony na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanym 15 marca 2023 r. (*TLI 2023*). Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultanta Krajowego oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia umieścił lek Padcev we wspomnianym wskazaniu w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Padcev w leczeniu raka urotelialnego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (National Institute for Health and Care Excellence; NICE, Wielka Brytania);*
- *Szkockie Konsorcjum Medyczne (Scottish Medicines Consortium; SMC, Szkocja);*
- *Walijska Grupa ds. Strategii Leków / Walijskie Centrum Terapii i Toksykologii (Wales Medicines Strategy Group / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre; AWMSG/AWTTC, Walia);*
- *Narodowe Centrum Farmakoekonomiki (National Centre for Pharmacoeconomics; NCPE, Irlandia);*

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- *Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia/ Wspólny Federalny Komitet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG/G-BA, Niemcy);*
- *Wysoka Rada ds. Zdrowia (Haute Autorité de Santé; HAS, Francja);*
- *Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia / Kanadyjska Agencja ds. Leków (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency; CADTH/CDA-AMC, Kanada);*
- *Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PBAC, Australia);*
- *Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PTAC, Nowa Zelandia).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania enfortumabu wedotyny odnaleziono na stronach: AWMSG, CDA-AMC/CADTH, HAS, IQWiG, NCPE, NICE, PBAC, SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.06.2025 r.

Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Padcev we wnioskowanym wskazaniu

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023 2025	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorze PD-1/PD-L1. Odnowienie decyzji w sprawie wczesnego dostępu do terapii (HAS 2023, HAS 2023a, HAS 2025).
		2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorze PD-1/PD-L1. SMR: <i>important</i> ; ASMR: IV (<i>mineur</i>) (HAS 2022a).
		2022	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorze PD-1/PD-L1. Decyzja w sprawie przyznania finansowania przedrejestracyjnego (HAS 2022).
Kanada	Canada's Drug Agency (CDA-AMC) /	2022	pozytywna, z ograniczeniami	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego UC, którzy

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)			wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1. Rekomendacja pozytywna, po spełnieniu warunków opisanych szczegółowo poniżej (CADTH 2022).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2022	negatywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego UC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1. Eksperti SMC wydali negatywną rekomendację z uwagi na niedostarczenie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (SMC 2022).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2022	wydanie rekomendacji odroczone	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego z progresją w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L. Eksperti PBAC odroczyli wydanie rekomendacji w oczekiwaniu na dalsze negocjacje z Wnioskodawcą, pozwalające osiągnięcie wartości ICER mieszczących się w przyjętych ramach efektywności kosztowej (PBAC 2022a).
		2022	negatywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego z progresją w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L. Eksperti PBAC wydali negatywną rekomendację z uwagi na wysokie i niepewne wartości ICER (PBAC 2022).
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2022	subpopulacja 1-znacząca dodatkowa korzyść	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych wcześniej chemioterapią opartą na platynie i którzy otrzymali inhibitor PD-1/PD-L1: 1) kwalifikujących się do chemioterapii oraz 2) niekwalifikujących się do chemioterapii.
			subpopulacja 2-brak dodatkowych korzyści	W ocenie IQWiG wykazano niewielką korzyść dodatkową w subpopulacji 1 w zakresie niektórych parametrów jakości życia wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w zakresie niektórych zdarzeń niepożądanych wśród chorych bez przerzutów do wątroby. W subpopulacji 2 wskazano na brak dodatkowych korzyści, co wynikało z braku wyników dla takiej subpopulacji chorych w badaniu EV-301 (IQWiG 2022, IQWiG 2022a, IQWiG 2022b). Ostateczną rekomendację dotyczącą finansowania wydaje G-BA. W ocenie G-BA wskazano, że dla pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii odnaleziono dowody na istnienie znaczącej, dodatkowej korzyści zdrowotnej, natomiast dla pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii nie udowodniono dodatkowych korzyści. W porównaniu enfortumabu wedotyny z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia (G-BA 2022).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2022	negatywna, lek objęty finansowaniem	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Pomimo rekomendacji negatywnej lek został objęty finansowaniem w grudniu 2023 r. w wyniku poufnych negocjacji cenowych (NCPE 2023).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2022	brak rekomendacji	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Ekspert NICE nie wydał rekomendacji z uwagi na niedostarczenie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (NICE 2022).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2022	odroczone z uwagi na planowaną ocenę NICE	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Ekspert AWMSG nie wydał rekomendacji z uwagi na rozpoczęte postępowanie przed NICE (AWMSG 2022).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-

Francuska agencja HTA *Haute Autorité de Santé* wydała pozwolenie na przedrejestracyjną refundację dla leku Padcev w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorze PD-1/PD-L1 (HAS 2022). 16 grudnia 2022 r. eksperci HAS wydali pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Padcev we wspomnianym wskazaniu. Terapii tej nadano ocenę SMR (z fr. *Service Médical Rendu*) ważny (*important*). Biorąc pod uwagę wykazaną w badaniach wyższość leku względem chemioterapii oraz niezaspokojoną potrzebę dostępu do leczenia wśród chorych francuskich niedostatecznie pokrywaną przez dostępne terapie oraz pomimo zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 stopnia, odnotowywanych przypadków ciężkiej toksyczności skórnej, niekiedy zakończonej zgonem (obserwowanych podczas zastosowania leku w ramach programu *compensationate use*) oraz braku korzyści w zakresie poprawy jakości życia komisja przyznała stopień IV (*minor*) w ocenie ASMR (z fr. *Amélioration du service médical rendu*). Jednocześnie wskazano, że z uwagi na profil bezpieczeństwa leku będzie on poddany ponownej ocenie po okresie dwóch lat (HAS 2022a). 4 stycznia 2023 r., 6

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

grudnia 2023 r. i 6 stycznia 2025 r. eksperci HAS wydali pozytywną decyzję o odnowieniu pozwolenia na wczesny dostęp do terapii lekiem Padcev w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorze PD-1/PD-L1 (*HAS 2023, HAS 2023a, HAS 2025*).

Ekspersi *Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pERC) przy kanadyjskiej agencji HTA *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wskazali na zasadność finansowania leku Padcev w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 po spełnieniu warunków opisanych w tabeli poniżej (*CADTH 2022*).

Tabela 18. Zasady refundacji leku Padcev wg rekomendacji CADTH (*CADTH 2022*).

Kryterium	Opis
Rozpoczęcie leczenia	
1. Leczenie powinno być finansowane dla dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC, którzy wcześniej otrzymali wymienione terapie:	Wyniki badania <i>EV-301</i> wskazują, że enfortumab wedotyny spowodował znamienne poprawę OS, PFS i ORR u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią zawierającą platynę w ramach postępowania neoadjuwantowego lub adjuwantowego, a także otrzymali inhibitor PD-1 lub PD-L1 w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej
1.1. leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej	
1.2. chemioterapię opartą na pochodnych platyny stosowaną jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej	
2. Pacjenci muszą być w dobrym stanie ogólnym.	W ramach przeglądu przeprowadzonego przez ekspertów CADTH nie odnaleziono dowodów na korzyści ze stosowania enfortumabu wedotyny u pacjentów z PS w skali ECOG powyżej 1. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, wybrani pacjenci z PS w skali ECOG 2 mogą otrzymać leczenie, według uznania lekarza prowadzącego.
3. Nie należy stosować leczenia enfortumabem wedotyny u pacjentów z:	
3.1. neuropatia czuciową lub ruchową stopnia 2 lub wyższego w wywiadzie lub trwającym klinicznie istotnym działaniem toksycznym związanym z poprzednim leczeniem	Warunki te odzwierciedlają kryteria wykluczenia z badania <i>EV-301</i> .
3.2. aktywnymi przerzutami do OUN, niekontrolowaną cukrzycą lub aktywnym zapaleniem rogówki lub owrzodzeniem rogówki	W ramach przeglądu przeprowadzonego przez ekspertów CADTH nie odnaleziono żadnych dowodów wykazujących bezpieczeństwo i potencjalne korzyści u pacjentów z tymi schorzeniami.
Kontynuacja leczenia	
4. Pacjenci powinni być oceniani przez lekarza prowadzącego przed każdym cyklem leczenia z diagnostyką obrazową przeprowadzaną co 2 do 3 miesięcy.	Diagnostykę obrazową w badaniu <i>EV-301</i> wykonywano co 56 dni (w przybliżeniu co 2 miesiące) od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku przez całe badanie aż do radiologicznej progresji choroby. Według opinii ekspertów klinicznych, w praktyce klinicznej pacjenci byłiby oceniani pod kątem toksyczności i progresji klinicznej co miesiąc (w każdym cyklu leczenia), z oceną obrazową przeprowadzaną co 2 do 3 miesięcy.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Kryterium	Opis
Przerwanie leczenia	
5. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia dowolnego z poniższych: 5.1. udokumentowanej progresji choroby 5.2. nieakceptowalnej toksyczności	W badaniu EV-301 przerwanie leczenia było możliwe w przypadku stwierdzenia progresji choroby (w oparciu o kryteria RECIST v1.1) lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie zidentyfikowana dodatkowych danych uprawniających do leczenia po stwierdzeniu progresji choroby.
6. Enfortumab wedotyny powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy z doświadczeniem i wiedzą specjalistyczną z zakresu leczenia zaawansowanego UC w ośrodkach specjalizujących się w podawaniu dożylnym leków z możliwością wynacznienia oraz dysponujących zasobami aptecznymi w celu monitorowania interakcji leków.	Ograniczenie wprowadzone, aby upewnić się, że enfortumab wedotyny jest przepisywany tylko odpowiednim pacjentom, a działania niepożądane są rozwiązywane w sposób zoptymalizowany i terminowy. Biorąc pod uwagę znane powikłania związane z podawaniem enfortumabu wedotyny, leczenie musi być prowadzone w ośrodkach, w których istnieje doświadczenie w stosowaniu leku obarczonego ryzykiem wynacznienia.
7. Enfortumab wedotyny nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami.	w badaniu EV-301 enfortumab wedotyny podawano w monoterapii. W przeglądzie przeprowadzonym przez CADTH nie znaleziono dowodów na bezpieczeństwo i potencjalne korzyści połączenia enfortumabu wedotyny z jakimkolwiek innym lekami.
Cena leku	
8. Obniżenie ceny leku	Szacuje się, że wpływ na budżet refundacji enfortumabu wedotyny po przedłożonej cenie leku przekracza 40 milionów \$ w ciągu 3 lat i wynosi 99 milionów \$. Ponadto należy odnieść się do niepewności związanej z oszacowaniem wpływu na budżet, biorąc pod uwagę różnicę między oszacowaniem sponsora a oszacowaniem CADTH.
Inne	
9. Należy wziąć pod uwagę wykonalność wdrożenia refundacji enfortumabu wedotyny.	ICER dla enfortumabu wedotyny wynosi 506 439 \$ w porównaniu z taksanami. Aby enfortumab wedotyny był w stanie osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY, wymagana byłaby obniżka ceny o 93% w porównaniu z taksanem.

Wniosek złożony do australijskiej agencji HTA *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* zakładał finansowanie leku Padcev w ramach katalogu chemioterapeutyków (*Efficient Funding of Chemotherapy*) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub przerzutowego (stadium IV) raka urotelialnego z progresją w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Organizacja ta wydała negatywną rekomendację, w której wskazano, iż pomimo wykazania w badaniu EV-301 umiarkowanych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego i generalnie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa oszacowane przez Wnioskodawcę wartości ICER są bardzo wysokie i obarczone dużą niepewnością (PBAC 2022). W ramach kolejnego wniosku Wnioskodawca przedłożył zaktualizowane wyniki próby EV-301 (odcięcie danych z 30 lipca 2021 r.), jednak eksperci PBAC odroczyli wydanie rekomendacji w oczekiwaniu na dalsze negocjacje z Wnioskodawcą, pozwalające osiągnięcie wartości ICER mieszczących się w przyjętych ramach efektywności kosztowej. 20

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

grudnia 2022 r. Wnioskodawca przedłożył nowe założenia oceny, czego efektem było wydanie w lutym 2023 r. pozytywnej rekomendacji refundacyjnej (PBAC 2022a).

W ramach analiz przeprowadzonych przez niemiecką agencję HTA *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* wyróżniono dwie subpopulacje docelowe dla leku Padcev w ramach populacji pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowy rakiem urotelialnym leczonych wcześniej chemioterapią opartą na platynie i którzy otrzymali inhibitor PD-1/PD-L1: 1) kwalifikujących się do chemioterapii oraz 2) niekwalifikujących się do chemioterapii. W subpopulacjach tych wyróżniono odmienne komparatory – dla 1) chemioterapię winfluninę w monoterapii lub w schemacie cisplatyna/gemcytabina a dla 2) SoC rozumiane jako terapia, która zapewnia najlepszą możliwą, zoptymalizowaną pod kątem pacjenta, opiekę wspomagającą łagodzącą objawy i poprawiającą jakość życia. Ocenę oparto o wyniki próby *EV-301* i na tej podstawie wykazano niewielką korzyść dodatkową w subpopulacji 1 w zakresie niektórych parametrów jakości życia wśród pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w zakresie niektórych zdarzeń niepożądanych wśród chorych bez przerzutów do wątroby. W subpopulacji 2 wskazano na brak dodatkowych korzyści, co wynikało z braku wyników dla takiej subpopulacji chorych w badaniu *EV-301* (*IQWiG 2022, IQWiG 2022a, IQWiG 2022b*). Ostateczną rekomendację dotyczącą finansowania wydaje Wspólny Komitet Federalny (G-BA). Na posiedzeniu w dniu 1 grudnia 2022 r. G-BA podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną enfortumab wedotyny we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię zawierającą platynę oraz inhibitor receptora programowanej śmierci 1 lub ligandu programowanej śmierci 1. W uzasadnieniu wskazano, że dla pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii odnaleziono dowody na istnienie znaczącej, dodatkowej korzyści zdrowotnej. Natomiast dla pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii nie udowodniono dodatkowych korzyści. W porównaniu enfortumabu wedotyny z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia (*G-BA 2022*).

Szybka ocena HTA (*rapid review*) przeprowadzona przez irlandzką agencję *National Centre for Pharmacoeconomics* wskazała na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA tj. analizy efektywności klinicznej i kosztowej dla leku Padcev we wskazaniu leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Po jej przeprowadzeniu zarekomendowano nieobejmowanie refundacją do momentu poprawy wyników oceny kosztów-efektywności do poziomu istniejącej

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

praktyki. Na portalu zamieszczono jednak informację, że ostatecznie lek został objęty finansowaniem w grudniu 2023 r. w wyniku poufnych negocjacji cenowych (NCPE 2023).

W przypadku szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium* nieprzedłożenie przez Wnioskodawcę stosowanej dokumentacji zdecydowało o wydaniu negatywnej rekomendacji refundacyjnej dla enfortumabu wedotyny stosowanego w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1 (SMC 2022).

Odnaleziono również informację o zakończonym procesie oceny leku Padcev przez brytyjski *National Institute for Health and Care Excellence*, który toczył się we wskazaniu leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego poddanych wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i leczeniu inhibitorami PD-1/PD-L1. Eksperti NICE nie wydali rekomendacji z uwagi na niedostarczenie dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (NICE 2022). Z uwagi na postępowanie rozpoczęte przez NICE eksperci walijskiej organizacji *All Wales Medicines Strategy Group* odroczyli wydanie własnej rekomendacji (AWMSG 2022).

7 Dobór komparatorów

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

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

W oparciu o przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej należy wskazać, że standardem postępowania w przypadku pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest będący przedmiotem analiz enfortumab wedotyny stosowany w monoterapii. Alternatywne w tej grupie pacjentów można stosować klasyczną chemioterapię lub inne leki, wskazywane w wytycznych klinicznych a nieobjęte finansowaniem w Polsce np. erdafitynib zarejestrowany do stosowania jedynie u pacjentów ze zmianami w genie *FGFR* (szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 2.4.1.

Immunoterapia wykorzystuje mechanizmy układu odpornościowego pacjenta do rozpoznania i zwalczania komórek nowotworowych, a jedną z jej najczęściej stosowanych form w leczeniu raka urotelialnego są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorom PD-1 lub jego ligandowi PD-L1. Leki anty-PD-1 (np. niwolumab) i anty-PD-L1 (np. awelumab) blokują ten mechanizm, umożliwiając układowi odpornościowemu skuteczniejsze zwalczanie nowotworu. Spośród immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 wskazywanych w zaleceniach klinicznych jako możliwe do zastosowania w ramach wcześniejszych etapów leczenia w Polsce refundowane jest leczenie podtrzymujące awelumabem. Jest to terapia stosowana 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. Ponadto w Polsce można zastosować w ramach leczenia uzupełniającego niwolumab u dorosłych chorych na raka urotelialnego

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

naciekającego błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0².

Zgodnie z przedstawionymi danymi, leczenie w pierwszej linii u chorych na UC prowadzone jest zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. Pacjenci kwalifikujący się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny otrzymują odpowiednie schematy terapeutyczne, natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania tych leków, stosowane są alternatywne chemioterapeutyki. Po zakończeniu leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny, pacjenci, którzy nie doświadczyli progresji choroby, kwalifikują się do leczenia podtrzymującego awelumabem, które jest dostępne w ramach programu lekowego B.141 od 1 listopada 2022 r.

W przypadku pacjentów z progresją po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, istnieje możliwość zastosowania atezolizumabu, zgodnie z jego wskazaniami rejestracyjnymi w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Odpowiedź udzielona przez dr n. med. Piotra Tomczaka, ankietowanego przez AOTMIT wskazuje na stosowanie immunoterapii w drugiej linii leczenia. Należy jednak zauważyć, że inne opcje terapeutyczne, takie jak inhibitory PD-1/PD-L1, pozostają niefinansowane dla pacjentów w Polsce.

W kontekście immunoterapii, AOTMIT ocenił pembrolizumab w leczeniu drugiej linii UC, jednak obecnie nie jest on dostępny w ramach programu lekowego, a jego finansowanie w ramach RDTL jest nieuprawnione, gdyż lek został umieszczony na liście produktów leczniczych, które nie podlegają finansowaniu w ramach RDTL w tym wskazaniu (MZ 17/04/2025).

Populację docelową dla leku Padcev stanowią dorośli chorzy na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1 lub PD-L1 czyli pacjenci:

- u których zastosowano w 1. linii CTH pochodnymi platyny i nie doszło u nich do progresji choroby co pozwoliło na rozpoczęcie leczenia inhibitorem PD-L1, awelumabem, w ramach leczenia podtrzymującego w programie lekowym lub
- z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0, u których uprzednio zastosowano CTH pochodnymi platyny jako CTH neoadjuwantową a progresja nastąpiła w ciągu 12

² zgodnie z kryterium: przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu).

miesiące od podania jej ostatniej dawki, a u których zastosowano leczenie uzupełniające inhibitorem PD-1, niwolumabem lub

- ewentualnie atezolizumabem w ramach 2. linii leczenia w procedurze RDTL.

Aktualnie polscy pacjenci w 2. i kolejnych liniach leczenia, u których nie stosuje się leczenia celowanego enfortumabem wedotyny otrzymują głównie chemioterapię. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany:

- docetaksel (*Wysocki 2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019*) – leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów;
- paklitaksel (*2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019*) – finansowany w ramach katalogu chemioterapii,
- gemcytabinę (*NCCN 1.2025*) – refundowaną w ramach katalogu chemioterapii,
- winfluninę (*Wysocki 2024 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019*) – obecnie nie jest refundowana w Polsce w leczeniu UC.

Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia 2. linii (*AOTMiT 169/2021*). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (*Wysocki 2024*) jako komparator dla enfortumabu wedotyny w rozpatrywanym wskazaniu należy wskazać chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany.

8 Dobór punktów końcowych

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

Rak urotelialny jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Według opinii dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, schorzenie to niesie ze sobą nie tylko poważne skutki zdrowotne, ale także istotne konsekwencje społeczne i ekonomiczne. Zaawansowany rak urotelialny często prowadzi do znacznego pogorszenia samodzielności chorego oraz uniemożliwia mu dalszą aktywność zawodową. Chorzy doświadczają przewlekłego bólu, silnego zmęczenia, ograniczeń w poruszaniu się oraz poważnych dolegliwości urologicznych, które w znacznym stopniu utrudniają codzienne życie (AOTMiT 117/2019). Leczenie w zaawansowanych stadiach choroby wiąże się ponadto z dużym ryzykiem powikłań, takich jak immunosupresja, infekcje, uszkodzenia nerek czy poważne reakcje skórne i neurologiczne. W efekcie choroba ta stanowi ogromne wyzwanie nie tylko dla samych pacjentów, lecz także dla ich bliskich i całego systemu ochrony zdrowia.

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

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ C30 czy kwestionariuszem ogólnym tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

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

Tabela 19. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność (OS)	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	UC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz kontrola choroby (DCR) (oceniana w stosunku do stanu po chemioterapii 1. linii)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie po zakończeniu chemioterapii 1. linii.
Jakość życia ((HRQoL)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	UC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

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

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

Tabela 20. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek powyżej 18 r.ż. - histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1)* - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG	- brak wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub brak informacji o takim leczeniu* - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 lub brak informacji o takim leczeniu* - publikacje prezentujące wyniki w subpopulacjach nieodpowiadających polskiej populacji chorych (np. Azjatów) z włączonych badań, dla których dostępne są wyniki uzyskane w całej (szerszej) populacji

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	enfortumab wedotyny w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL (1,25 mg/kg masy ciała, we wlewie dożylnym, do wystąpienia objawów progresji lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności)	- enfortumab wedotyny w skojarzeniu z chemioterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym - enfortumab wedotyny dawkowany niezgodnie z ChPL - leczenie bez udziału enfortumabu wedotyny
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<u>komparatory główne</u>: standardowa chemioterapia (CTH) +/- placebo – monoterapie: docetaksel, paklitaksel <u>komparator dodatkowy</u>: gemcytabina +/- placebo	- terapię eksperymentalne - inhibitory PD-1/PD-L1
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), kontrola choroby (DCR), PFS w kolejnej linii leczenia, jakość życia; - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej[^] (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową - w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniano także serie przypadków zawierające syntetyczny opis wyników (statystyki opisowe) - przeglądy systematyczne oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w docelowej populacji chorych	- badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - serie przypadków niezawierające syntetycznego opisu wyników (statystyk opisowych) dla całej serii (wyłącznie opisy indywidualnych pacjentów) lub niezawierające danych dotyczących bezpieczeństwa - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej - badania wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego

* w przypadku nieodnalezienia badań spełniających w 100% wymogów dotyczących wcześniejszego leczenia dopuszczano włączenie badań, w których większość pacjentów spełniała podane kryteria i/lub – w przypadku badań obserwacyjnych – w przypadku braku precyzyjnych informacji o wcześniejszym leczeniu należy zakładać, że u większości pacjentów leczenie EV było stosowane po wcześniejszej CTH i ICI PD-L1/PD-1;

[^] uzupełniająco w ocenie efektywności klinicznej (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) oraz w ocenie efektywności praktycznej (badania obserwacyjne) uwzględniano również badania bez komparatora (w tym: z niewłaściwym komparatorem – w takich sytuacjach opisywano wyłącznie wyniki grup spełniających kryteria włączenia).

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej kontynuacji stosowania produktu leczniczego Padcev w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Przedkładany wniosek refundacyjny dotyczy odnowienia decyzji refundacyjnej wydanej pierwotnie w ramach finansowania ze środków Funduszu Medycznego w monoterapii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Wnioskowany program lekowy o kontynuację refundacji produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w ramach programu lekowego „*Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)*” (załącznik B.141.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) i jego finansowane ze środków NFZ.

Z tego względu analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Padcev w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze:

- 1) istniejący, zakładający dostępność leczenia produktem leczniczym Padcev jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu ze środków Funduszu Medycznego;
- 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Padcev w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny i inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1)/ lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), finansowanego ze środków NFZ.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Padcev we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast w oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych,

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 21. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
EAU 2025 [Masson-Lecomte 2025, Masson-Lecomte 2025a, van der Heijden 2025, van der Heijden 2025a]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne 4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: A – Rekomendacja oparta o wysokiej jakości, jednoznaczne dowody naukowe, w tym ≥ 1 badanie z randomizacją B – Rekomendacja oparta o wyniki poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych, bez badania z randomizacją C – Rekomendacja podjęta pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych o dobrej jakości odnoszących się do analizowanego problemu
NCCN 2025, wersja 1.2025 [NCCN 1.2025]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne 4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: 1 – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe 2A – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 2B – Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 3 – Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych
CUA/GUMOC 2024 (Kanada) [Stecca 2024]	Przeprowadzono przegląd literatury oceniający badania dotyczące nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego, z większym naciskiem na badania randomizowane o charakterze prospektywnym. Przeszukano bazy Medline, Embase i PubMed, a także inne opublikowane wytyczne, aby zidentyfikować odpowiednie badania. Sporządzono podsumowanie dowodów wraz z wstępnymi zaleceniami dotyczącymi różnych aspektów postępowania w zaawansowanym raku urotelialnym. Dokument ten został rozesłany członkom GUMOC do przeglądu i dyskusji, w wyniku czego osiągnięto wspólną opinię.
SEOM/SOGUG 2021 [Valderrama 2022]	Poziom dowodów naukowych (LoE): I – Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności II – Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności III – Prospektywne badania kohortowe IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Padcev (enfortumab wedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
SITC 2021 [Galsky 2021]	Stopień rekomendacji (SoR): A – Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. C – Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. D – Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. E – Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
	Zalecenia panelu ekspertów oparte na dowodach naukowych i konsensusie były udoskonalane w trakcie procesu opracowywania, aby uzyskać jak najwyższy możliwy poziom zgody wśród ekspertów. Minimalny próg zgody został zdefiniowany jako 75% aprobaty wśród członków głosujących. Dowody wspierające zalecenia panelu zostały ocenione według poziomów dowodów opracowanych przez <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i>. Zalecenia, które nie miały przypisanego poziomu dowodów, opierały się na konsensusie ekspertów. 1 – przegląd systematyczny lub metaanaliza 2 – badanie z randomizacją lub badanie obserwacyjne z dramatycznym efektem 3 – badanie kohortowe kontrolowane nierandomizowane lub badanie kontrolne z obserwacją 4 – seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kontrolowane historycznie 5 – wnioskowanie oparte na mechanizmie działania
SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) [Merseburger 2019]	nie przedstawiono

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.2 Opis komparatora

10.2.1 Opis komparatora – docetaksel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30.07.2024 r. (*ChPL Docetaxel Accord 2024*).

Tabela 22. Opis komparatora – docetaksel.

Opis komparatora- docetaksel		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/769/001 EU/1/12/769/002 EU/1/12/769/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012 r. Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	30.07.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
	Kod ATC	L01CD 02
	Dostępne preparaty	Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Padcev (enfortumab wedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- docetaksel

- Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaxel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaxel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaxel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją glikoproteiny P kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartментowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinny wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μ g/ml, a wartość AUC-4,6 h• μ g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym- średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaxel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaxel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaxel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmiennego produktu leczniczego.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- docetaksel	
	Specjalne grupy pacjentów Wiek i płeć Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu. Zaburzenia czynności wątroby U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5$-krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa $\geq 2,5$-krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2). Zatrzymanie płynów Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.
Wskazanie	Zgodnie z obowiązującą ChPL lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu UC.
Dawkowanie i sposób podawania	W ChPL nie zamieszczono dawkowania dla docetakselu stosowanego w leczeniu UC.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Pacjenci z liczbą neutrofilów $< 1\,500$ komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 oraz 4.4 ChPL). Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem. W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.2 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Układ krwiotwórczy Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2 ChPL). Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracyłem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- docetaksel

schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2, 4.4 Układ krwiotwórczy i 4.8 ChPL).

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. Pacjenci, którzy doświadczyli w przeszłości reakcji nadwrażliwości na paklitaksel mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na docetaksel, w tym na bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości. Pacjenci ci powinni być ściśle monitorowani podczas rozpoczynania leczenia docetakselem.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem (patrz punkt 4.2 ChPL). W trakcie leczenia docetakselem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), martwicy toksyczno rozplywnej naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych poważnych reakcji skórnych i starannie obserwować. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących występowanie tych reakcji, należy rozważyć przerwanie leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- docetaksel

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej- powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropenicza, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2). U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2 ChPL).

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- docetaksel

lecniczego trastuzumabu. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8 ChPL). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarniczy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zespół rozpadu guza

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas stosowania docetakselu, po pierwszym lub drugim cyklu leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (np. z zaburzeniami czynności nerek, hiperurykemią, guzem o znacznej masie, szybką progresją) należy uważnie obserwować. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się skorygowanie odwodnienia i leczenie wysokiego stężenia kwasu moczowego.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6). 11 Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem) (patrz punkt 4.5 ChPL).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel w leczeniu UC nie są uwzględnione w Obwieszczeniu MZ 19/03/2025. Leki zawierające tę substancję czynną mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

10.2.2 Opis komparatora - paklitaksel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r. (*ChPL Paclitaxel Kabi 2021*).

Tabela 23. Opis komparatora – paklitaksel.

Opis komparatora- paklitaksel		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 18327
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.03.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksonydy)

Padcev (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- paklitaksel

Kod ATC	L01CD01
Dostępne preparaty	• Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Właściwości farmakokinetyczne Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu. Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m² pc. i 175 mg/m² pc. w infuzji dożylnej trwającej 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego (obliczanego bez podziału ustroju na przedziały) wynosiła od 11,6 do 24 l/godz./m² pc. Całkowity AT/H/0879/001/IB/048 15 klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., wskazując na dużą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinnej infuzji dożylnej, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} i AUC-∞ odpowiednio do 75% i 81%. Po podaniu 100 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej 19 pacjentom z mięsakiem Kaposi'ego średnia wartość C_{max} wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng·godz./ml (zakres: 2609-9428 ng·godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m² pc. (zakres: 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² pc. (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 23,7 godz. (zakres: 12-33). Różnice osobnicze w ekspozycji organizmu na paklitaksel były minimalne. Nie obserwowano kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych cykli leczenia. Badania in vitro wykazały, że 89-98% paklitakselu wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień wiązania paklitakselu z białkami. Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego produktu leczniczego wydalanego w moczu wynosiły od 1,3 do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogą eliminacji paklitakselu. Paclitaksel metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydane jest z kałem, odpowiednio jako 6-α-hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6-α-3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz obydwa izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 razem. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylnej. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.
Padcev (enfortumab vedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- paklitaksel

Wskazanie	W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom paklitaksel z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów ulegała wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na doksorubicynę była o 30% większa przy podaniu paklitakselu bezpośrednio po doksorubicynie, niż przy podaniu w odstępie 24-godzinny. Przed zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z innymi terapiami należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o tych produktach leczniczych Zgodnie z obowiązującą ChPL lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu UC.
Dawkowanie i sposób podawania	W ChPL nie zamieszczono dawkowania dla paklitakselu stosowanego w leczeniu UC.
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL, zwłaszcza makrogoliglicerolu rycynooleinian (polioksoetylowany olej rycynowy) (patrz punkt 4.4 ChPL). - Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u pacjentów z początkową liczbą neutrofili
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Paklitaksel powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego wycieku podczas podawania produktu leczniczego. Przed zastosowaniem paklitakselu pacjenci muszą otrzymać wstępne leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz AT/H/0879/001/IB/048 4 antagonistami receptora H2 (patrz punkt 4.2 ChPL). Paklitaksel należy podać przed cisplatyną, w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5 ChPL). Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się, wymagającymi leczenia, dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występowały u < 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję dożylną paklitakselu, rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie pacjentowi tego produktu leczniczego. Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. Podczas trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentowi, jeśli liczba neutrofili nie osiągnie wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi nie osiągnie $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego otrzymywała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF). Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitakselem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a podczas kolejnych cykli leczenia paklitakselem prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas terapii paklitakselem zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- paklitaksel

płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS.

Stosując paklitaksel w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami, należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem powyższego leczenia skojarzonego należy przeprowadzić podstawowe badanie kardiologiczne z historią choroby, badaniem fizykalnym, EKG, ECHO i (lub) obrazowaniem techniką MUGA. Należy monitorować czynność serca podczas całego okresu leczenia (np. co 3 miesiące). Monitorowanie może pomóc w rozpoznaniu pacjentów, u których występują zaburzenia czynności serca. Lekarz prowadzący, podejmując decyzję o częstotliwości badania czynności komorowej serca powinien dokładnie ocenić skumulowaną dawkę antracykliny (mg/m² pc.). Jeśli badania wykazują osłabienie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści leczenia w porównaniu z możliwością wystąpienia uszkodzenia serca, włączając uszkodzenie nieodwracalne. Jeśli leczenie zostaje wprowadzone, monitorowanie czynności serca powinno być przeprowadzane częściej (np. co 1-2 cykle). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin lub doksorubicyny.

Chociaż **neuropatia obwodowa** występuje często, to rzadko dochodzi do rozwinięcia ciężkich jej postaci. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Ciężka neurotoksyczność występuje częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z rakiem jajnika poddanych chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksellem podanym w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z cisplatyną, niż u pacjentów poddanych leczeniu paklitaksellem lub cyklofosfamidem w monoterapii, po którym następnie podaje się cisplatynę.

Podczas stosowania paklitakselu, należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podawania, ponieważ w badaniach miejscowej tolerancji przeprowadzonych na zwierzętach, po podaniu dotętnicznym obserwowano ciężkie odczyny tkankowe. Paklitaksel w skojarzeniu z radioterapią płuc, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może zwiększać się ryzyko toksyczności, szczególnie mielosupresji 3-4 stopnia. Nie ma dowodów na to, że toksyczność paklitakselu zwiększa się po podaniu w 3-godzinnej infuzji dożylniej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podawaniu paklitakselu w dłuższych infuzjach dożylnych u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może pojawić się zwiększona mielosupresja. Pacjenci powinni być dokładnie monitorowani w kierunku rozwoju głębokiej mielosupresji (patrz punkt 4.2 ChPL). Dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką wyjściową cholestazą wątrobową. Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy rzadko obserwowano, w tym u pacjentów, którzy nie otrzymywali równocześnie antybiotyków. Należy rozważyć tę reakcję w diagnozie różnicowej w przypadku wystąpienia ciężkiej lub uporczywej biegunki występującej w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitaksellem.

Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu w wielu modelach eksperymentalnych.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- paklitaksel	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Z tego względu, pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem (patrz punkt 4.6). Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.
	U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężkie zapalenie błon śluzowych dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%
	Ten produkt leczniczy zawiera 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml, co jest równoważne 39,3% w/v. Ilość alkoholu w dawce 52,5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 515,8 ml piwa lub 206,3 ml wina.
	Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią, dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 3 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.
	Dawka 52,5 ml tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 295 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 50 mg/100 ml. Produkt leczniczy zawiera rycynooleinian makroglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.
	Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające paklitaksel w leczeniu UC są finansowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C Załącznik C.47 do Obwieszczenia MZ 19/03/2025). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziałach 2.4.2 i 10.3.

10.2.3 Opis komparatora - gemcytabina

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 25.11.2024 r. (*ChPL Gemcitabinum Accord 2024*).

Padcev (enfortumab wedotyny)	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1
------------------------------	---

Tabela 24. Opis komparatora – gemcytabina.

Opis komparatora- gemcytabina	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	20148
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu 17.05.2012 r. Data przedłużenia pozwolenia 07.09.2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
	25.11.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny.
	Kod ATC
	L01BC05
	Dostępne preparaty
	Gemcitabinum Accord, 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Działanie cytotoksyczne w hodowlach komórkowych</u>
	Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny in vitro zależy od jej stężenia i od czasu ekspozycji na lek.
<u>Działanie przeciwnowotworowe w badaniach nieklinicznych</u>	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnowotworowe gemcytabiny zależało od schematu dawkowania. Gdy gemcytabinę podawano codziennie, obserwowano wysoką śmiertelność i minimalne działanie przeciwnowotworowe. Podawanie produktu co 3-4 dni w dawkach nieletalnych wykazało doskonałe działanie przeciwnowotworowe i było skuteczne w przypadku wielu różnorodnych nowotworów spotykanych u myszy.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny oceniano u 353 pacjentów w 7 badaniach. W badaniach wzięło udział 121 kobiet i 232 mężczyzn w wieku od 29 do 79 lat. U około 45% pacjentów stwierdzono niedrobnokomórkowego raka płuca a u 35% raka trzustki. Uzyskano następujące parametry farmakokinetyczne po podaniu dawek od 500 do 2592 mg/m² pc. we wlewach trwających od 0,4 do 1,2 godziny. Maksymalne stężenie w osoczu (mierzone w ciągu 5 minut po zakończeniu wlewu) wynosiło od 3,2 µg/ml do 45,50 µg/ml. Po podaniu dawki 1000 mg/m² pc./30 min. stężenie związku macierzystego w osoczu jest większe niż 5 µg/ml przez około 30 minut po zakończeniu wlewu, a przez następną godzinę pozostaje większe niż 0,4 µg/ml.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Gemcytabina jest szybko przekształcana przez deaminazę cytydyny w wątrobie, nerkach, krwi i innych tkankach. Produktami wewnątrzkomórkowego metabolizmu gemcytabiny są mono-, di- i trifosforan gemcytabiny (dFdCMP, dFdCDP i dFdCTP). Di- i trifosforan są uważane za czynne

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

metabolity. Metabolitów wewnątrzkomórkowych nie wykrywa się w osoczu ani w moczu. Główny metabolit, o nazwie 2'-deoksy-2', 2'-difluorourydyna (dFdU), występujący w osoczu i w moczu, nie jest biologicznie czynny.

Eliminacja

Klirens układowy wynosi od 29,2 l/h/m² pc. do 92,2 l/h/m² pc. i zależy od płci oraz wieku (zmienność osobnicza 52,2%). Klirens u kobiet jest około 25% mniejszy niż u mężczyzn. Pomimo dużego tempa, klirens wydaje się zmniejszać u kobiet i u mężczyzn wraz z wiekiem. Po podaniu zalecanej dawki gemcytabiny 1000 mg/m² pc./30 min, uzyskanie mniejszej wartości klirensu u kobiet i mężczyzn nie stanowi powodu, aby zmniejszyć dawkę gemcytabiny. Wydalanie z moczem: mniej niż 10% leku wydalone jest w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy: od 2 do 7 l/h/m² pc. W ciągu tygodnia po podaniu, 92 do 98% podanej dawki gemcytabiny jest wydalone, w tym 99% w moczu, głównie w postaci dFdU, a 1% z kałem.

Kinetyka trifosforanu gemcytabiny (dFdCTP)

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

Kinetyka dFdU

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Zalecane dawkowanie**Rak pęcherza moczowego**

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

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek. Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką (patrz punkt 4.4). W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Nie należy podawać kolejnych dawek do czasu zmniejszenia objawów toksyczności zgodnie z oceną lekarza. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

Rozpoczęcie cyklu We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek ($\times 10^6 /l$), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 ($\times 10^6 /l$). Podczas cyklu Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami zamieszczonymi w ChPL.

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

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

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

Sposób podawania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby***

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

Przeciwwskazania

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

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

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony. Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml (patrz punkt 6.6 ChPL Przygotowanie leku do stosowania).

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

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub u pacjentów, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie zaburzeń czynności wątroby. Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym testy wirusologiczne). Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić jednoznaczne zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL).

Jednoczesne stosowanie radioterapii

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

Żywe szczepionki

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Zespół przesiąkania włósniczek (CLS)

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Opis komparatora- gemcytabina

przedrzucawkowego, rzucawki, chorób autoimmunologicznych, przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłego nadciśnienia. Pacjenci otrzymujący inne chemioterapeutyki związane z PRES mogą być zagrożeni rozwojem tej choroby.

Powikłania płucne

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

Zaburzenia czynności nerek**Zespół hemolityczno-mocznicowy**

U pacjentów otrzymujących gemcytabinę rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu (HUS) (dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu) (patrz punkt 4.8). HUS jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i zwiększeniem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

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

Sód

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

Etanol

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające gemcyabinę w leczeniu UC są finansowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.28 do Obwieszczenia MZ 19/03/2025). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziałach 2.4.2 i 10.3.

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Avelumabum	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	04054839462153	1223.0, Awelumab	3260,00	3520,80	3732,05	3732,05	<1>B.117.; <2>B.141.FM	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	1291.0, Enfortumab wedotyny	2813,00	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.	bezpłatny	0
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	1291.0, Enfortumab wedotyny	4219,50	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	5915,61	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2366,24	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 19/03/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe,	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe,	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	roztworu do infuzji, 20 mg/ml Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml Metotrexat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml										
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml										
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	300,00	324,00	343,44	343,44	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	400,00	432,00	457,92	457,92	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	550,00	594,00	629,64	629,64	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	11,45	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	285,00	307,80	326,27	326,27	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	360,00	388,80	412,13	412,13	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbium inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbium inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbium p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbium p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>enfortumab wedotyny</i>; Awelumab stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Niwolumab stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Enfortumab wedotyny stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii <i>awelumabem</i> i <i>niwolumabem</i>; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;		14) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 15) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i> i <i>enfortumabem wedotyny</i>; 16) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 17) TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 18) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 19) elektrokardiogram (EKG); 20) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		(po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 2) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych). 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. Awelumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli <i>cisplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby; 5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, fuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;		3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny- dotyczy terapii <i>awelumabem</i> ; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystekomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatinie</i>;		lub zgonu – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L; 5) zdarzenia niepożądane. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca; 3) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 40,6%; 4) mediana DoR- czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca; 5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: – odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub – stabilizacja choroby (SD)

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$.		- oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia).
1.2.3. Enfortumabem wedotyny 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z		4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.

W przypadku terapii *niwolumabem* leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii *awelumabem* lub *enfortumabem wedotyny*;
- 2) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem*;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko myśię lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 8) okres ciąży lub karmienia piersią;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

10.5 Wnioskowany program lekowy

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>enfortumab wedotyny</i>; 4) <i>enfortumab wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>. Awelumab stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Niwolumab stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania le- ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Enfortumab wedotyny stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i> w monoterapii: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu. 4) Dawkowanie <i>enfortumabu wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>: a) dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu; b) dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni. Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania le- czenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i> oraz <i>enfortumabem wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 10) oznaczenie stężenia glukozy; 11) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem stosowany jest w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;		12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 13) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii i w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny 14) badanie ogólne moczu – dotyczy <i>pembrolizumabu</i> w monoterapii i w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; 15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 16) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 17) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i>, <i>enfortumabem wedotyny</i> w monoterapii i <i>enfortumabem wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i> 18) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 19) TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub naświetleniu przerzutów); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 21) elektrokardiogram (EKG); 22) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG w przypadku <i>awelumabu, niwolumabu, pembrolizumabu w monoterapii i enfortumabu wedotyny</i> oraz w przypadku <i>pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny</i> ; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z 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		kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; 8) badanie ogólne moczu – dotyczy pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny; 9) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 2-3 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8-12 tygodni 2) co 8-12 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych). 3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.		1) TK lub MR odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii		
1.2.1. Awelumabem		
1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli <i>cisplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby; 5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub		Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i> oraz <i>enfortumabu wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie		przyczyny- dotyczy terapii <i>awelumabem</i> oraz <i>enfortumabem wedotyny</i> w skojarzeniu z <i>pembrolizumabem</i>; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 4) zdarzenia niepożądane. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca; 3) wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 40,6%; 4) mediana DoR- czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca;

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$.		5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: — odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub — stabilizacja choroby (SD) -oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia).
1.2.3. Enfortumabem wedotyny	1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).	4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej)
1.2.4. Enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem	w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1	

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 3) wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adjuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej immunoterapii). W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3.		lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

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

W przypadku terapii *niwolumabem* leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 12 tygodni pod warunkiem całkowitego ustąpienia niepożądanych działań związanych z immunoterapią i zakończenia stosowania kortykosteroidów.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 9) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii *awelumabem* oraz *enfortumabem wedotyny* stosowanym w monoterapii lub *skojarzeniu z pembrolizumabem*;
- 10) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem*;
- 11) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 12) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG dla *awelumabu*, *niwolumabu*, *enfortumabu wedotyny*, *pembrolizumabu* w skojarzeniu z *enfortumabem wedotyny*;
- 13) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko myśię lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 14) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 15) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosteroidów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni – dotyczy terapii <i>pembrolizumabem</i> oraz <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>enfortumabem wedotyny</i>; 16) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 17) okres ciąży lub karmienia piersią; 18) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	21
Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (<i>ICD-11 2025</i>).	21
Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (<i>Książek 2024, Wysocki 2022</i>).	22
Tabela 4. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (<i>Magi-Galluzzi 2019</i>).	23
Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	32
Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	32
Tabela 7. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (<i>ZUS 2025</i>).	34
Tabela 8. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	34
Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	35
Tabela 10. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (<i>NFZ JGP 2025</i>).	38
Tabela 11. Przegląd wytycznych klinicznych: 2. i dalsze linie leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.	48
Tabela 12. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.....	55
Tabela 13. Liczebności pacjentów leczonych terapią EV w programie B.141.FM w kolejnych miesiącach od początku jej refundacji w rozważanym wskazaniu.	59
Tabela 14. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny).	65
Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Padcev (enfortumab wedotyny).	68
Tabela 16. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 19/03/2025</i>).	75
Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Padcev we wnioskowanym wskazaniu	77
Tabela 18. Zasady refundacji leku Padcev wg rekomendacji CADTH (<i>CADTH 2022</i>).	80
Tabela 19. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	88
Tabela 20. Kryteria PICOS.	90
Tabela 21. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	95
Tabela 22. Opis komparatora – docetaksel.	98

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

Tabela 23. Opis komparatora – paklitaksel.	104
Tabela 24. Opis komparatora – gemcytabina.	109
Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025).	117
Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 19/03/2025).	118
Tabela 27. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 19/03/2025).	133
Tabela 28. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”	140

Spis Wykresów

Wykres 1. Współczynnik zapadalności na 100 000 osób na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (<i>GLOBOCAN 2022</i>).....	29
Wykres 2. Współczynnik śmiertelność na 100 000 osób z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w populacji krajów Unii Europejskiej (<i>GLOBOCAN 2022</i>).....	30
Wykres 3. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2025</i>).....	31
Wykres 4. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2025</i>).....	31

Piśmiennictwo

- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw.* 2020 May;6(4):51-60.
- AOTMiT 089/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. Data ukończenia: 2 września 2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- AOTMiT 117/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C 67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania środków publicznych. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/311/RPT/311_OT.422.117.2019_Keytruda_pembrolizumab_C67.9.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- AOTMiT 14/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą w ramach programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68). Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- AOTMiT 169/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.58.2021. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 19/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- AOTMiT 28/2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Balversa (erdafitynib) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Dostępne on-line pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8913-28-2025-zlc?highlight=WYJ1cm90ZWxpYWxueSIsInVyb3RlbGhG55bSjd>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWMSG 2022** AWMSG. Enfortumab vedotin (Padcev®). Reference numer: 4684. Date of issue: 03/05/2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/enfortumab-vedotin-padcev/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Bamias 2023** Bamias A, Merseburger A, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, Lopez-Rios F, Calabrò F, Kramer M, de Velasco G, Zakopoulou R, Tzannis K, Sternberg CN. New prognostic model in patients with advanced urothelial carcinoma treated with second-line immune check-point inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2023 Jan;11(1):e005977. doi: 10.1136/jitc-2022-005977.
- Barthélémy 2024** Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, Gross-Goupil M, Voog E, Eymard JC, Abraham C, Chasseray M, Lorgis V, Hilgers W, Gobert A, Le Moulec S, Simon C, Nicolas E, Escande A, Pouessel D, Mouillet G, Josse C, Solbes MN, Lambert P, Loriot Y. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. *Eur Urol Oncol*. 2024 Oct 23:S2588-9311(24)00223-2. doi: 10.1016/j.euo.2024.09.014. Epub ahead of print. PMID: 39448350.
- Bączek 2022** Bączek I. Rak pęcherza moczowego. Program lekowy. "Podtrzymująca immunoterapia to największy postęp". Rynek Zdrowia. Opublikowano: 23 października 2022 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Rak-pecherza-moczowego-Program-lekowy-Podtrzymujaca-immunoterapia-to-najwiekszy-postep,238243,1013.html>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Bellmunt 2009** Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Grusfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):182. Winquist, Eric [added].
- Bellmunt 2012** Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Inter-group Study 30987. *JCO*. 2012;30(10):1107-1113. doi:10.1200/JCO.2011.38.6979

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- Bhatt 2012** Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):929-39.
- BIA Padcev 2025** Aestimo s.c. Padcev® (enfortumab vedotyny) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2025.
- CADTH 2022** CADTH. Enfortumab vedotin. Project Number: PC0251-000. Last Updated : May 26, 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/enfortumab-vedotin>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Cato 2021** Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, Hounscome L, Hussain S, Varughese M, Raw C, Kelly P, Glaser AW. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol.* 2021 May;79(5):621-632.
- Chen 2020** Chen S, Zhang N, Wang T, Zhang E, Wang X, Zheng J. Biomarkers of the Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Front Immunol.* 2020 Aug 25;11:1900.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Balversa 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 18.02.2025 r. (procedura EMA/VR/0000248998; opublikowano na portalu EMA 19.02.2025 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- ChPL Docetaxel Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord - N/0062 z dnia 30.07.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel-accord>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- ChPL Gemcitabinum Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord z dnia 25.11.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- ChPL Paclitaxel Kabi 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- ChPL Padcev 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 27.09.2024 r. (procedura EMEA/H/C/PSUSA/00010989/202312).
Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. UpToDate 2021. Dostępne online pod adresem:

Padcev (enfortumab vedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

Dogliotti 2007

Dogliotti L, Carton G, Siena S, et al. Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial. *European Urology*. 2007;52(1):134-141. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.029

EMA 2020

Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

EMA EPAR Padcev 2022

EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. EMA/249357/2022. February 2022. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

EPAR Javlor 2009

Javlor : EPAR - Public assessment report. Doc.Ref: EMEA/CHMP/370293/2009. First published: 08/10/2009. Last updated: 08/10/2009. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/javlor-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

EPAR Padcev 2024

EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Padcev. EMA/CHMP/310405/2024. 25 July 2024. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

Eylert 2013

Eylert MF, Hounsoms L, Verne J, Bahl A, Jefferies ER, Persad RA. Prognosis is deteriorating for upper tract urothelial cancer: data for England 1985-2010. *BJU Int*. 2013 Jul;112(2):E107-13.

FDA 2018

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

FDA Enhertu 2024

FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive solid tumors. April 5, 2024. Content current as of: 04/05/2024. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2>

Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- FDA Trodelvy 2024** FDA. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan for advanced urothelial cancer. UPDATE: November 22, 2024. Content current as of: 11/25/2024. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-advanced-urothelial-cancer>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- FWZ 2022** Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Patronat honorowy: Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Sytuacja pacjenta z rakiem pęcherza moczowego – aktualne wyzwania. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://tosieleczy.pl/wp-content/uploads/2022/09/Rak_PECHERZA_raport_2022_wygrajmyzdrowie-1.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Galsky 2021** Galsky MD, Balar AV, Black PC, Campbell MT, Dykstra GS, Grivas P, Gupta S, Hoimes CJ, Lopez LP, Meeks JJ, Plimack ER, Rosenberg JE, Shore N, Steinberg GD, Kamat AM. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. J Immunother Cancer. 2021;9(7):e002552.
- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Geynisman 2022** Geynisman DM, Broughton E, Hao Y, Zhang Y, Le T, Huo S. Real-world treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in the United States. Urol Oncol. 2022 May;40(5):195.e1-195.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.11.014. Epub 2021 Dec 11. Erratum in: Urol Oncol. 2023 May;41(5):259. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.001. PMID: 34906410.
- Ghatalia 2018** Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack E. Approved checkpoint inhibitors in bladder cancer: which drug should be used when? Ther Adv Med Oncol. 2018 Jul 30;10:1758835918788310. doi: 10.1177/1758835918788310.
- Globocan 2022** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Predictions of the future cancer incidence and mortality burden worldwide up until 2050. Globocan 2022, Poland. Dostęp online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>. Data ostatniego dostępu: 19.05.2025 r.
- GLOBOCAN 2022** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu WHO. IARC. GLOBOCAN. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/en>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Grivas 2021** Grivas P, Agarwal N, Pal S, Kalebasti AR, Sridhar SS, Smith J, Devgan G, Sternberg CN, Bellmunt J. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice. Cancer Treat Rev. 2021;97:102187.
- Halaseh 2022** Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, Alharayzah MJ. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. Cureus. 2022 Jul 27;14(7):e27330. doi: 10.7759/cureus.27330.

- HAS 2022** HAS. PADCEV (enfortumab vedotin) - Carcinome urothelial. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 21 juin 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345527/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- HAS 2022a** HAS. PADCEV (enfortumab védotine) - Cancer urothelial. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 16 déc. 2022. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396009/fr/padcev-enfortumab-vedotine-cancer-urothelial
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- HAS 2023** HAS. PADCEV (enfortumab vedotin) - Urothelial carcinoma. EARLY ACCESS DECISION - Posted on Jan 04 2023. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395521/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- HAS 2023a** HAS. PADCEV (enfortumab vedotin) - Carcinome urothelial. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 déc. 2023 - Mis à jour le 14 mars 2025. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3477569/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- HAS 2025** HAS. PADCEV (enfortumab vedotin) - Carcinome urothelial. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 déc. 2023 - Mis à jour le 14 mars 2025. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3477569/fr/padcev-enfortumab-vedotin-carcinome-urothelial
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Holmsten 2023** Holmsten K, Eknert J, Öfverholm E, Papantoniou D, Jawdat F, Verbién I, Laurell A, Jänes E, Sandzén J, Wojtyna-Dziedzic E, Lagstam I, Söderkvist K, Costa Svedman F, Liedberg F, Bruzelius M, Fransson AS, Kjellström S, Omland LH, Pappot H, Ullén A. Treatment Patterns and Efficacy of Chemotherapy After Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer-a Real-World Study in the pre-Antibody-Drug Conjugate Era. *Clin Genitourin Cancer*. 2023 Dec;21(6):e438-e448. doi: 10.1016/j.clgc.2023.05.008. Epub 2023 May 17. PMID: 37308329.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01 Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-61] Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.09.2022. Dossierbewertung. Dostęp on-line pod adresem:

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- https://www.iqwig.de/download/a22-61_enfortumab-vedotin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- IQWiG 2022a** IQWiG. [A22-107] Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-61 (Dossierbewertung). Dostęp on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/a22-107_enfortumab-vedotin_addendum-zum-auftrag-a22-61_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- IQWiG 2022b** IQWiG. [G22-37] Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A22-61. Dostęp on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/download/g22-37_enfortumab-vedotin_addendum-zum-auftrag-a22-61_v1-0.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- IZWOZ 2019** Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021”. Warszawa, 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.politykaszczedowotna.com/uploads/files/2019/11/22/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow_Prognoza_2019-2021.pdf Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Kamat 2016** Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2796-2810. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2742. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31776-7.
- KE Padcev 2022** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 13.4.2022 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Padcev - enfortumab wedotyny". Bruksela, dnia 13.4.2022 C(2022)2527 (final). Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413154561/dec_154561_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- KRN 2025** Opracowanie własne na podstawie materiałów zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Książek 2022** Książek A, Załuska W, WySoCki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13>.
- Książek 2024** Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna 2024. Dostęp elektroniczny.
- Leppert 2016** Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Krzakowski M. Pathophysiology and clinical characteristics of pain in most common locations in cancer patients. J Physiol Pharmacol. 2016 Dec;67(6):787-799.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- Majcherczyk 2021** Majcherczyk K, Marcinek M, Nowak M, Tkocz M. Pojedynczy przerzut mózdkowy jako pierwotna manifestacja raka pęcherza moczowego. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2021;75:123-127. doi:10.18794/aams/143349.
- Maráz 2023** Maráz A, Nagy B, Macher T, Jeskó J, Tischler E, Csongvai C, Kearney M. Nationwide Study of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma in Hungary. *Adv Ther*. 2023 Dec;40(12):5475-5488. doi: 10.1007/s12325-023-02694-9. Epub 2023 Oct 13. Erratum in: *Adv Ther*. 2024 Feb;41(2):881-882. doi: 10.1007/s12325-023-02740-6. PMID: 37831384; PMCID: PMC10611888.
- Martin 2016** Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016 Aug 1;14(3):183-91.
- Martin 2022** Martin S, Shah SN, Hepp Z, Harris N, Morgans AK. Qualitative Analysis of Pain in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer*. 2022 Mar 11;8(1):45-53. doi: 10.3233/BLC-211518.
- Masson-Lecomte 2025** Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2025. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2025.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Masson-Lecomte 2025a** Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, Capoun O, Compérat E, Domínguez-Escrig JL, Liedberg F, Makaroff L, Mariappan P, Moschini M, Rai BP, van Rhijn BWG, Shariat SF, Smith EJ, Teoh JYC, Soukup V, Wood R, Xylinas EN, Soria F, Seisen T, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Summary of the 2025 Update. *Eur Urol*. 2025 Mar 7:S0302-2838(25)00145-9. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.023. Epub ahead of print.
- McCloskey 2020** McCloskey H, McCabe S, Gessner K, Filippou P, Hamad J, Deal AM, Smith A, Gore JL. Cancer stage and quality of life in bladder cancer. *JCO* 2020; 38: 466-466.
- Merseburger 2019** Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, Hahn NM, Galsky MD, Milowsky MI, Petrylak D, Powles T, Quinn DI, Rosenberg JE, Siefker-Radtke A, Sonpavde G, Sternberg CN. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol*. 2019 Jan;37(1):95-105.
- Miñana 2014** Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, de la Rosa-Kehrmann F, Chantada-Abal V, Lozano F, Ribal MJ, Rodríguez Fernández E, Castiñeiras Fernández J, Concepción Masip T, Requena-Tapia MJ, Moreno-Sierra J, Hevia M, Gómez Rodríguez A, Martínez-Ballesteros C, Ramos M, Amón Sesmero JH, Pizá Reus P, Bohorquez Barrientos A, Rioja Sanz C, Gomez-Pascual JA, Hidalgo Zabala E, Parra Escobar JL, Serrano O. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):323-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.049.
- Moon 2024** Moon HH, Kearney M, Mahmoudpour SH, Ike C, Morris V, Rava A, Kim S, Sun H, Boyd M, Gomez Rey G. Real-World Treatment Patterns, Sequencing, and Outcomes in Patients with

- Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving Avelumab First-Line Maintenance in the United States. *Curr Oncol.* 2024 Sep 21;31(9):5662-5676. doi: 10.3390/curroncol31090420. PMID: 39330048; PMCID: PMC11431044.
- Morgans 2023** Morgans AK, Galsky MD, Wright P, Hepp Z, Chang N, Willmon CL, Sesterhenn S, Liu Y, Sonpavde GP. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma by cisplatin-eligibility. *Urol Oncol.* 2023 Aug;41(8):357.e11-357.e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.012.
- MZ 17/04/2025** Komunikat Ministra Zdrowia dot. produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Warszawa 17 kwietnia 2025 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych19>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- MZ 19/03/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 1.2025 — March 25, 2025
- NCPE 2023** NCPE. Enfortumab vedotin (Padcev®). HTA ID: 22024. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/enfortumab-vedotin-padcev-hta-id-22024/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- NFZ 2025** Niepublikowane statystyki NFZ, dotyczące liczby pacjentów (unikalne identyfikatory pacjentów) otrzymujących leczenie enfortumabem wedotyny, otrzymujących leczenie avelumabem oraz otrzymujących leczenie niwolumabem w ramach programu B.141.FM w kolejnych okresach od 11.2023 roku do końca kolejnych miesięcy 2024 i 2025 roku.
Znak sprawy: NFZ-DGL.0143.56.2025 2025.178353.ANDY. Dane przekazane przez NFZ z dniem 17.04.2025 r.
- NFZ JGP 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp on-line pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- NICE 2022** NICE. Enfortumab vedotin for previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (terminated appraisal). Technology appraisal [TA797]. Published: 15 June 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta797/resources>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Patel 2020** Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Sep;70(5):404-423. doi: 10.3322/caac.21631.

- PBAC 2022** PBAC. ENFORTUMAB VEDOTIN. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/enfortumab-vedotin-psd-march-2022.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- PBAC 2022a** PBAC. Enfortumab Vedotin: Powder for I.V. infusion 20 mg, Powder for I.V. infusion 30 mg; Padcev®-November 2022 – OOS February 2023 PBAC Meetings. Page last updated: 30 June 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/enfortumab-vedotin-Padcev-PSD-November-2022>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Perlis 2014** Perlis N, Krahn M, Alibhai S, Finelli A, Ritvo P, Bremner KE, Kulkarni G. Conceptualizing global health-related quality of life in bladder cancer. *Qual Life Res.* 2014 Oct;23(8):2153-67. doi: 10.1007/s11136-014-0685-9.
- Powles 2022** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):244-258.
- Powles 2024** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001.
- Powles 2025** Powles T, Tagawa S, Vulsteke C, Gross-Goupil M, Park SH, Necchi A, De Santis M, Duran I, Morales-Barrera R, Guo J, Sternberg CN, Bellmunt J, Goebell PJ, Kovalenko M, Boateng F, Sierecki M, Wang L, Sima CS, Waldes J, Loriot Y, Grivas P. Sacituzumab govitecan in advanced urothelial carcinoma: TROPiCS-04, a phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2025 Feb 7:S0923-7534(25)00015-8. doi: 10.1016/j.annonc.2025.01.011. Epub ahead of print.
- Renner 2023** Renner S, Loussikian P, Foulquié P, Marrel A, Barbier V, Mebarki A, Schück S, Bharmal M. Patient and Caregiver Perceptions of Advanced Bladder Cancer Systemic Treatments: Information Study Based on Social Media Data. *JMIR Cancer.* 2023 Mar 27;9:e45011. doi: 10.2196/45011.
- Riedel 2022** Riedel F, Munker M, Roghmann F, Breyer J, Schnabel MJ, Burger M, Sikic D, Büttner T, Ritter M, Hiller K, Wezel F, Bolenz C, Zengerling F. Efficacy of Vinflunine for Patients with Metastatic Urothelial Cancer after Immune Checkpoint Inhibitor Pretreatment-A Retrospective Multicenter Analysis. *Cancers (Basel).* 2022 Jun 9;14(12):2850. doi: 10.3390/cancers14122850.
- Rizzo 2025** Rizzo M, Morelli F, Ürün Y, Buti S, Park SH, Bourlon MT, Grande E, Massari F, Landmesser J, Poprach A, Takeshita H, Roviello G, Myint ZW, Popovic L, Soares A, Abahssain H, Gianatempo P, Molina-Cerrillo J, Incorvaia L, Salah S, Zeppellini A, Monteiro FSM, Porta C, Gupta S, Santoni M. Real-Life Impact of Enfortumab Vedotin or Chemotherapy in the Sequential Treatment of Advanced Urothelial Carcinoma: The ARON-2 Retrospective Experience. *Cancer Med.* 2025 Feb;14(4):e70479. doi: 10.1002/cam4.70479. PMID: 39980145; PMCID: PMC11842279.

- Rogers 2024** Rogers Z, Glaser A, Catto JWF, Bottomley S, Jubber I, Kotwal S, Brittain P, Gill J, Rogers MA, Dooldeniya MD, Koenig P, Cresswell J, Chahal R, Bryan N, Smith NJ, Pritchard K, Abbasi Z, Mason SJ, Absolom K, Downing A. Health-related quality of life after a diagnosis of bladder cancer: a longitudinal survey over the first year. *BJU Int.* 2024 Apr;133(4):460-473. doi: 10.1111/bju.16242.
- Rosenberg 2021** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. 698P Analysis of hard-to-treat subgroups from EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin (EV) vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology* 2021; 32 (suppl 5): S710-S711
- Rosenberg 2023** Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Mamtani R, Wu C, Matsangou M, Campbell M, Petrylak DP. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):1047-1054. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.016.
- Rosenberg 2024** Rosenberg JE, Mamtani R, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Sridhar SS, Pappot H, Gurney H, Bedke J, van der Heijden MS, Galli L, Keam B, Masumori N, Meran J, O'Donnell PH, Park SH, Grande E, Sengeløv L, Uemura H, Skaltsa K, Campbell M, Matsangou M, Wu C, Hepp Z, McKay C, Powles T, Petrylak DP. Health-related Quality of Life in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma from EV-301: A Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin Versus Chemotherapy. *Eur Urol.* 2024 Jun;85(6):574-585. doi: 10.1016/j.eururo.2024.01.007.
- Safiri 2021** Safiri S, Kolahi AA, Naghavi M; Global Burden of Disease Bladder Cancer Collaborators. Global, regional and national burden of bladder cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. *BMJ Glob Health.* 2021;6(11):e004128.
- Schneidewind 2023** Schneidewind L, Dräger DL, Roßberg V, Nolting J, Hakenberg OW. Prospective Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Undergoing Immunotherapy with Pembrolizumab: Symptom Burden Can Predict Survival. *Urol Int.* 2023;107(1):80-86. doi: 10.1159/000526962.
- Shah 2019** Shah M, Devine J, Wang S, Hepp Z, Shah S. Patient-reported symptoms and impacts of locally advanced or metastatic urothelial cancer after chemotherapy followed by a PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitor. *JCO* 2019; 37: 380-380. DOI:10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.380
- SMC 2022** SMC. Enfortumab vedotin (Padcev). SMC ID: SMC2505. Date advice published: 11 July 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-smc2505/>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- Stecca 2021** Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Sep 30;13:17588359211047352.
- Stein 2001** Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):666-75.

Padcev (enfortumab wedotyny)

w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor PD-1/PD-L1

- Sylvester 2006** Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
- TLI 2023** AOTMiT. Wykaz TLI 2023. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- UR NFZ 10/04/2025** Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10-04-2025 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r.
- Valderrama 2022** Valderrama BP, González-Del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, Domènech M, Fernández Calvo O, Gómez de Liaño Lista A, Arranz Arija JÁ. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24(4):613-624.
- van der Heijden 2025** van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, Efstathiou JA, Fietkau R, Kailavasan M, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Mariappan P, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Sæbjørnsen S, Smith EJ, Thalmann GN, Rink M. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. *Eur Urol.* 2025 Mar 17:S0302-2838(25)00138-1. doi: 10.1016/j.eururo.2025.02.019. Epub ahead of print.
- van der Heijden 2025a** A.G. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat EM, Dimitropoulos K, Efstathiou JA, Fietkau R, Lorch A, Mariappan P, Meijer RP, Mertens LS, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Rink M, Thalmann GN, Sæbjørnsen S, Kailavasan M, Martini A, Smith EJ. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2025. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.
- von der Maase 2000** von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *JCO.* 2000;18(17):3068-3077. doi:10.1200/JCO.2000.18.17.3068
- Wong 2022** Wong RL, Yu EY. Enfortumab vedotin in the treatment of urothelial cancers and beyond. *Future Oncol.* 2022;18(27):3067-3084. doi: 10.2217/fon-2022-0328.
- Wysocki 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dudek P, Gronostaj K, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Małecki K, Okoń K, Przydacz M, Skoneczna I, Wiechno P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(4):229-291
- Wysocki 2024** Wysocki PJ, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Published online: 2024-12-27. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.

- Yamamoto 2021** Yamamoto Y, Yatsuda J, Shimokawa M, Fuji N, Aoki A, Sakano S, Yamamoto M, Suga A, Tei Y, Yoshihiro S, Kitahara S, Nagao K, Takai K, Kamiryo Y, Akao J, Yamaguchi S, Oba K, Shibukuro T, Matsumoto H, Kamba T, Matsuyama H. Prognostic value of pre-treatment risk stratification and post-treatment neutrophil/lymphocyte ratio change for pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2021 Jan;26(1):169-177. doi: 10.1007/s10147-020-01784-w. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32948925.
- Zarrabi 2025** Zarrabi KK, Saxena A, Mouw KW, Koshkin VS, Friedlander T. Unmet Potential of Antibody-Drug Conjugates: An Evaluation of the Past, Present, and Future of Antibody-Drug Conjugate Development in Advanced Urothelial Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025 Jan;45(2):e471924. doi: 10.1200/EDBK-25-471924.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .
Data ostatniego dostępu: 17.06.2025 r.