Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową

Analiza problemu decyzyjnego

healthquest.pl

Warszawa, 2025

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści 3

Wykaz skrótów i akronimów 6

Streszczenie 7

1 Cel analizy 12

2 Problem zdrowotny 13

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 13

2.1.1 Etiologia i patogeneza 13

2.1.2 Klasyfikacja 15

2.1.2.1 Typy raka pęcherza moczowego 15

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego 17

2.1.3 Rozpoznawanie 19

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie 20

2.1.5 Epidemiologia 22

2.1.5.1 Chorobowość w Europie i w Polsce 22

2.1.5.2 Zapadalność w Europie i w Polsce 23

2.1.5.3 Śmiertelność w Europie i w Polsce 27

2.1.6 Obciążenie chorobą 30

2.1.6.1 Obciążenie kliniczne 30

2.1.6.2 Obciążenie społeczne 32

2.1.6.3 Obciążenie ekonomiczne 33

2.1.6.4 Obciążenie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce 35

2.1.6.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce 36

2.1.6.6 Obciążenie chorobą na podstawie danych *Global Burden of Disease* (GBD) 38

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne 38

2.1.7.1 Leczenie radykalne 39

2.1.7.2 Leczenie przedoperacyjne 40

2.1.7.3 Leczenie uzupełniające 41

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 42

2.1.9 Niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. *unmet need*) 50

2.2 Wybór populacji docelowej 50

2.2.1 Liczebność populacji docelowej 51

3 Interwencja 52

3.1 Charakterystyka durwalumabu 52

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 53

3.1.2 Przeciwwskazania 55

3.1.3 Przedawkowanie 55
3.1.4 Działania niepożądane 55
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach 58
3.2.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce 58
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji dla durwalumabu 58
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla durwalumabu 62
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 63
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach 78
3.2.6 Refundowane technologie medyczne 79
4 Komparatory 82
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 82
4.2 Charakterystyka gemcytabiny 84
4.2.1 Status rejestracyjny komparatora 85
4.2.2 Przeciwskazania 86
4.2.3 Przedawkowanie 86
4.2.4 Działania niepożądane 86
4.3 Charakterystyka cisplatyny 88
4.3.1 Status rejestracyjny komparatora 89
4.3.2 Przeciwskazania 90
4.3.3 Przedawkowanie 90
4.3.4 Działania niepożądane 91
4.4 Charakterystyka metotreksatu 94
4.4.1 Status rejestracyjny komparatora 95
4.4.2 Przeciwskazania 95
4.4.3 Przedawkowanie 96
4.4.4 Działania niepożądane 97
4.5 Charakterystyka doksorubicyny 101
4.5.1 Status rejestracyjny komparatora 103
4.5.2 Przeciwskazania 103
4.5.3 Przedawkowanie 104
4.5.4 Działania niepożądane 105
4.6 Charakterystyka niwolumabu 107
4.6.1 Status rejestracyjny komparatora 108
4.6.2 Przeciwskazania 111
4.6.3 Przedawkowanie 111
4.6.4 Działania niepożądane 111
5 Efekty zdrowotne 115
5.1 Rodzaj i jakość dowodów 119
6 Podsumowanie 120

7 Aneks 121
7.1 Program lekowy 121
7.2 Refundowane technologie medyczne 133
Spis rysunków 145
Spis tabel 146
Bibliografia 148

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Rak pęcherza moczowego (ang. bladder cancer, BC) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Zwrotnik raka). Rozwija się w komórkach pęcherza moczowego, tj. pustego, mięśniowego narządu w dolnej części brzucha, który gromadzi mocz (NIH NCI BC). Rak urotelialny jest najczęściej występującym typem i stanowi około 90% wszystkich nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Onkonet).

Najistotniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego jest palenie tytoniu (Barber 2022). Do głównych czynników etiologicznych mających wpływ na rozwój raka pęcherza moczowego zalicza się również: narażenie na chemikalia przemysłowe, genetyka, otyłość oraz choroby przewlekłe (Barber 2022, Izdebska 2005).

Najczęściej stosowaną metodą do klasyfikacji stopnia rozprzestrzenienia się nowotworu jest klasyfikacja TNM (EAU 2025), która opiera się na ocenie trzech najistotniejszych cech w rozwoju choroby nowotworowej, tj. wielkości guza pierwotnego (T), stanu regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz obecności (lub braku) przerzutów odległych (M) (Onkonet TNM).

W celach terapeutycznych, na podstawie zaawansowania klinicznego wyróżnia się:

- **raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę** (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC) - rak nacieka warstwę mięśniową ściany pęcherza moczowego lub głębiej; obejmuje II i IIIa stopień wg klasyfikacji TNM;
- raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC).

Pomimo postępu w technikach diagnostycznych i dostępności nowych biomarkerów (Martini 2020), **raka pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową stanowi około 25% nowo zdiagnozowanych przypadków BC** (Tan 2019). Pozostałe 75% zdiagnozowanych przypadków to NMIBC, który może ulec progresji do MIBC w trakcie trwania choroby (ACS 2024, Cichoń 2018). **MIBC wiąże się z wysokim wskaźnikiem nawrotów i złym rokowaniem pomimo agresywnych terapii miejscowych i ogólnoustrojowych** (Park 2012).

Najczęstszym objawem w przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową jest bezbolesny, widoczny krwiomocz. Inne objawy obejmują niewidoczny krwiomocz, parcie na mocz, bolesne oddawanie moczu, zwiększoną częstotliwość oraz w przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów, ból miednicy i objawy związane z niedrożnością dróg moczowych (EAU 2025).

Rokowanie w przypadku raka pęcherza moczowego zależy od wielu czynników: stadium raka, w tym czy guz nacieka ściany mięśniowe pęcherza moczowego, rodzaj raka pęcherza moczowego, stopnia złośliwości, wieku pacjent i ogólnego stanu zdrowia (NCI 2023). **W przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową rokowanie zależy również od obecności raka in situ** (NCI 2023). **MIBC ma tendencję do szybkiego wzrostu i rozprzestrzeniania się na odległe obszary, nawet po leczeniu dostępnymi terapiami** (Park 2014). **5-letni względny wskaźnik przeżycia u pacjentów z regionalnym rakiem pęcherza moczowego** według klasyfikacji SEER (rak rozprzestrzenił się poza pęcherz do pobliskich węzłów chłonnych lub narządów) **wynosi 40,5%** (NCI Facts). **Pomimo radykalnej cystektomii (RC) i chemioterapii 5-letnie przeżycie całkowite wynosi zaledwie 50%** (Park 2014).

Na świecie rak pęcherza moczowego był **dziewiątym najczęściej występującym nowotworem złośliwym** (614 tys. nowych przypadków w 2022 r., standaryzowany wskaźnik zapadalności: 5,6/100 000 osób) i **trzynastą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka** (221 tys. zgonów w 2022 r., standaryzowany wskaźnik śmiertelności: 1,8/100 000 osób) (Bray 2024).

W Polsce rak pęcherza moczowego był **piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem** złośliwym w 2022 r. (12 tys. zachorowań) oraz **siódmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu** (5 tys. zgonów). Pomimo stosunkowo niskiego standaryzowanego wskaźnika zapadalności (12,9/100 000 osób) w porównaniu do innych krajów europejskich (19,3/100 000 osób dla Hiszpanii, 18,1/100 000 osób dla Grecji i Włoch) **Polska ma najwyższy standaryzowany współczynnik umieralności w Europie, tj. 5,0/100 000 osób** (GLOBOCAN 2022).

Obciążenie kliniczne MIBC obejmuje wysoki wskaźnik nawrotów i przerzutów, niski wskaźnik przeżywalności, obciążenie leczeniem wielodyscyplinarnym i związane z nim działania niepożądane (AE) oraz powikłania pooperacyjne. U pacjentów z MIBC poddanych cystektomii, **nawrót systemowy waha się od 30% do 70% w zależności od stopnia zaawansowania choroby** (pT2 - pT4). Większość nawrotów występuje **w ciągu pierwszych dwóch do trzech lat po cystektomii**, a większość pacjentów z nawrotem po cystektomii nie jest wyleczona terapią systemową (Holzbeierlein 2024, Karakiewicz 2006, Bochner 2006). Podobne wyniki uzyskano przeglądach systematycznych/metaanalizach, w których oceniano skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej w raku pęcherza moczowego (Hamid 2020, Li 2017, Lu 2023). Pomimo istniejących metod leczenia, **wskaźniki przeżycia w przypadku MIBC pozostają niskie** - sama radykalna cystektomia (RC) zapewnia 5-letnie przeżycie na poziomie zaledwie około 50% (Stein 2001, Stein 2006, Dalbagni 2001). Chemioterapia neoadjuwantowa poprawia wskaźnik przeżycia, ale rokowanie pozostaje trudne (Hamid 2020, EAU 2025, Li 2017, van Ginkel 2022). MIBC stanowi znaczne **obciążenie kliniczne ze względu na konieczność leczenia działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia** (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) oraz rekonwalescencję po zabiegach chirurgicznych, takich jak cystektomia i rekonstrukcja dróg moczowych (Singh 2023, Vasdev 2012, Tao 2016). Radyklana cystektomia to wysoce inwazyjny zabieg chirurgiczny, który wiąże się z częstymi powikłaniami pooperacyjnymi, takimi jak zakażenia układu moczowego (ZUM), zakażenie miejsca operowanego, rozejście się rany i niedrożność porażenna jelit (Cinar 2023).

MIBC ma również istotny **wpływ na jakość życia pacjentów, zdrowie psychiczne, mobilność, zdolność do pracy i inne aspekty życia codziennego** (Ungerer 2020). Oprócz powikłań pooperacyjnych i ponownej hospitalizacji, cystektomia wywiera istotny wpływ na psychikę pacjentów i ich opiekunów (Pham 2019). Pacjenci poddawani cystektomii borykają się z poważnymi problemami natury emocjonalnej i psychicznej. Zgłaszali oni depresję, gniew i lęk z powodu diagnozy, konieczności operacji i życia z odprowadzeniem moczu, a także codzienne problemy psychiczne związane z adaptacją (Zeng 2024). U około **50% pacjentów leczonych z powodu MIBC zdiagnozowano zaburzenia psychiczne**, co prowadziło do **gorszych wyników przeżycia w porównaniu z osobami bez takich rozpoznań** (Jazzar 2018).

W związku z tym, istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba interwencji o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i ukierunkowanym mechanizmie działania, które mogłyby zmniejszyć

nawrót/progresję choroby oraz wydłużyć czas przeżycia bez zdarzeń (EFS) i przeżycia całkowitego (OS) bez negatywnego wpływu na HRQoL. **Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, dla której udowodniono skuteczność kliniczną (w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń i przeżycia całkowitego) w leczeniu okołooperacyjnym, a co za tym idzie może przynieść realną zmianę dla pacjentów z MIBC.**

Leczenie raka pęcherza moczowego jest wieloetapowe i zależy od stadium zaawansowania nowotworu, wieku i stanu ogólnego pacjenta. W przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią, tj., czyli usunięciem węzłów chłonnych (Raport RPM 2024, PTOK 2022).

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych opublikowanych przed datą rejestracji ocenianego wskazania dla durwalumabu (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków [FDA]: marzec 2025 r. i Europejska Agencja Leków (EMA): lipiec 2025 r.) wskazuje, że standardem postępowania w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową jest chemioterapia neoadjuwantowa z wykorzystaniem schematów skojarzonych opartych o cisplatynę. Chemioterapia adjuwantowa jest rekomendowana po radykalnej cystektomii, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również rozważenie immunoterapii w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (EAU 2025, NCCN 2025), należy wziąć pod uwagę również wyniki badania klinicznego NIAGARA, w którym oceniano stosowanie **leczenia okołooperacyjnego durwalumabem w połączeniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną** w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (z zastosowaniem gemcytabiny i cisplatyny). Wyniki badania NIAGARA wskazują na **istotną korzyść kliniczną w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń** (ang. event-free survival, EFS) i **przeżycia całkowitego** (ang. overall survival, OS) w przypadku dodania okołooperacyjnego durwalumabu do chemioterapii neoadjuwantowej.

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej jako komparatory dla okołooperacyjnej terapii z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przed radykalną cystektomią, a następnie durwalumabu w monoterapii po zabiegu w analizowanym wskazaniu wybrano:

- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego;
- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r (Obwieszczenie MZ), produkt leczniczy Imfinzi® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1218.0, Durwalumab" w 3 programach lekowych:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)";

- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)";
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)".

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego **w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)"**. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują **rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla durwalumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1218.0, Durwalumab** w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC).

Terapia okołooperacyjna z wykorzystaniem durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną przed radykalną cystektomią, a następnie durwalumabu w monoterapii po zabiegu **stanowi terapię o udowodnionej klinicznie skuteczności w analizowanym wskazaniu**, tj. u pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową. Durwalumab (Imfinzi®) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce od 2021 r., jego profil bezpieczeństwa jest więc dobrze rozpoznany.

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową
Interwencja (I)	durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii
Komparator (C)	• chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego; • chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), • całkowita odpowiedz patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), • przeżycie specyficzne dla choroby (DSS, ang. *disease-specific survival*),

Kryterium	Charakterystyka
	• przeżycie bez przerzutów (MFS, ang. *metastasis-free survival*), • przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*), • wyniki raportowane przez pacjentów (PROs, ang. *patient reported outcomes*). Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; • opracowania wtórne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania durwalumabu w leczeniu operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową:

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak pęcherza moczowego (ang. bladder cancer, BC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu moczowego i jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Zwrotnik raka). Rozwija się w komórkach pęcherza moczowego, tj. pustego, mięśniowego narządu w dolnej części brzucha, który gromadzi mocz. Pęcherz moczowy ma ścianę mięśniową, która pozwala mu się powiększać, aby magazynować mocz produkowany przez nerki, i kurczyć się, aby usunąć mocz z organizmu (NIH NCI BC).

W celach klinicznych i terapeutycznych na podstawie zaawansowania klinicznego (stopnia rozrostu guza w ścianie pęcherza moczowego) raki pęcherza moczowego są często grupowane na:

- **naciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego** (ang. *muscle invasive bladder cancer,* MIBC), który nacieka do warstwy mięśniowej ściany pęcherza moczowego, a potencjalnie także głębiej. Te nowotwory mają większą skłonność do rozprzestrzeniania się i są trudniejsze w leczeniu;
- nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*, NMIBC), który nie nacieka do warstwy mięśniowej. Jest czasami określany jako powierzchowny rak pęcherza moczowego. Do tej grupy zaliczają się zarówno nienaciekające (stopień 0) guzy pęcherza moczowego (patrz klasyfikację TNM rozdz. 2.1.2.2), jak i niektóre wczesne nowotwory inwazyjne (stopień I). Należy pamiętać, że NMIBC może w trakcie trwania choroby ulec progresji do MIBC (ACS 2024, Cichoń 2018);
- rak przerzutowy.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak pęcherza moczowego jest spowodowany pewnymi zmianami w funkcjonowaniu komórek pęcherza moczowego, zwłaszcza w sposobie ich wzrostu i podziału na nowe komórki. Istnieje wiele czynników ryzyka raka pęcherza moczowego, ale wiele z nich nie powoduje bezpośrednio raka. Zwiększają one natomiast ryzyko uszkodzenia DNA w komórkach, co może prowadzić do raka pęcherza moczowego (NCI 2025).

Zaawansowany wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego, a mediana wieku diagnozy wynosi około 70 lat (Doshi 2023). Ponadto, mężczyźni są bardziej narażeni na rozwój raka pęcherza moczowego niż kobiety (Mayo Clinic 2024). **Starsi pacjenci są bardziej narażeni na nowotwory złośliwe o wysokim stopniu złośliwości**, podczas gdy młodsi pacjenci zazwyczaj mają chorobę o niższym stopniu złośliwości, nieinwazyjną dla mięśniówki (Briggs 1996, Wan 1989). **Starszy wiek wiąże się również z gorszym przeżyciem i wyższym ryzykiem nawrotu zarówno u pacjentów z NMIBC, jak i MIBC** (Russell 2022, Gunlusoy 2016).

Do głównych czynników etiologicznych mających wpływ na rozwój raka pęcherza moczowego zalicza się: palenie tytoniu, narażenie na chemikalia przemysłowe, genetyka, otyłość oraz choroby przewlekłe (Barber 2022, Izdebska 2005).

Najistotniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego jest palenie tytoniu. Wykazano, że palenie zwiększa ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego nawet czterokrotnie, a śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego z powodu palenia zajmuje drugie miejsce po raku płuc. Do dobrze znanych substancji rakotwórczych w dymie tytoniowym należą beta-naftyloamina i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Substancje te sprzyjają stanom zapalnym i metabolizują się w pęcherzu moczowym, prowadząc do tworzenia adduktów DNA i trwałych mutacji genetycznych, które albo hamują geny supresorowe nowotworów, albo aktywują onkogeny. Inne badanie wykazało, że istnieją różnice w rodzajach palenia – palacze papierosów tytoniowych byli bardziej narażeni na ryzyko niż palacze fajek lub cygar. Metaanaliza wykazała również, że bierni palacze mają o 22% większe ryzyko raka pęcherza moczowego w porównaniu z osobami niepalącymi, które nie były narażone na palenie (Barber 2022). Palenie tytoniu jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego - powodując 50–65% przypadków u mężczyzn i 20–30% przypadków u kobiet (EAU 2025).

Narażenie zawodowe jest drugim najważniejszym czynnikiem ryzyka raka pęcherza moczowego. Przypadki związane z pracą stanowiły 20–25% wszystkich przypadków raka pęcherza moczowego (EAU 2025) i dotyczą głównie przemysłu farbiarskiego, gumowego, naftowego i metalowego. Związki występujące w wymienionych środowiskach i/lub miejscach pracy zazwyczaj zawierają substancje rakotwórcze, takie jak aminy aromatyczne, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i węglowodory chlorowane. Inni specjaliści, którzy mogą być narażeni na zwiększone ryzyko z powodu narażenia na takie substancje rakotwórcze, to strażacy, fryzjerzy i rolnicy stosujący fungicydy. Szacuje się, że te substancje rakotwórcze powodują około 18% przypadków raka pęcherza moczowego, zazwyczaj po kilkudziesięciu latach od narażenia (Barber 2022).

Badania genomu pozwoliły na identyfikację potencjalnych lokalizacji genetycznych, które mają pewien związek z rozwojem raka pęcherza moczowego. Niektóre ze zidentyfikowanych genów obejmują NAT2 (powolny acetylator, który detoksykuje aminy aromatyczne) i GSTM1 (enzym, który detoksykuje rakotwórcze czynniki środowiskowe), przy czym wykazano, że NAT2 i GSTM1 mają synergistyczne działanie z paleniem tytoniu. Niektóre zespoły dziedziczne, takie jak zespół Lyncha i zespół Cowdena, mogą predysponować osobę do rozwoju raka pęcherza moczowego (Barber 2022).

Wpływ na rozwój raka pęcherza moczowego może mieć również przewlekłe zapalenie pęcherza. Przewlekłe lub nawracające infekcje lub stany zapalne dróg moczowych (zapalenie pęcherza moczowego), takie jak te występujące przy długotrwałym stosowaniu cewnika moczowego, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego pęcherza moczowego. W niektórych rejonach świata rak płaskonabłonkowy jest powiązany z przewlekłym zapaleniem pęcherza moczowego wywołanym przez infekcję pasożytniczą zwaną schistosomatozą (Mayo Clinic 2024).

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

- radioterapię w leczeniu wcześniejszych nowotworów w pobliżu pęcherza moczowego (np. rak jelita),

- wcześniejsze leczenie niektórymi lekami stosowanymi w chemioterapii (np. cyklofosfamid i cisplatyna),
- stosowanie określonych metod leczenia cukrzycy typu 2 (NHS 2021).

2.1.2 Klasyfikacja

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10) obowiązująca w Polsce skupia się na położenia nowotworu. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67) obejmuje:

- C67.0 trójkąt pęcherza moczowego;
- C67.1 szczyt pęcherza moczowego;
- C67.2 ściana boczna pęcherza moczowego;
- C67.3 ściana przednia pęcherza moczowego;
- C67.4 ściana tylna pęcherza moczowego;
- C67.5 szyja pęcherza moczowego
  - ujście wewnętrzne cewki moczowej;
- C67.6 ujście moczowodu;
- C67.7 moczownik;
- C67.8 zmiana przekraczająca granice pęcherza moczowego;
- C67.9 pęcherz moczowy, nieokreślony (ICD-10 2008).

Najnowsza Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 obowiązująca od 1 stycznia 2022 r. na świecie skupia się bardziej na typie komórek nowotworowych niż ich położeniu. Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego (2C94) obejmują:

- 2C94.0 gruczolakoraka pęcherza moczowego;
- 2C94.1 raka płaskonabłonkowego pęcherza moczowego;
- 2C94.2 raka urotelialnego pęcherza moczowego;
- 2C94.Y inne określone nowotwory złośliwe pęcherza moczowego;
- 2C94.Z nowotwory złośliwe pęcherza moczowego, nieokreślone (ICD-11).

2.1.2.1 Typy raka pęcherza moczowego

W pęcherzu moczowym różne rodzaje komórek mogą stać się nowotworowe. Rodzaj komórki pęcherza moczowego, w której rozwija się rak, determinuje rodzaj raka pęcherza moczowego (Mayo Clinic 2024).

Rak urotelialny, nazywany wcześniej rakiem przejściowokomórkowym, jest najczęściej występującym typem i stanowi około 90% wszystkich nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Onkonet). Rak urotelialny rozwija się w komórkach wyścielających wnętrze pęcherza moczowego. Komórki urotelialne rozszerzają się, gdy pęcherz jest pełny i kurczą

się, gdy pęcherz jest pusty. Te same komórki wyścielają wnętrze moczowodów i cewki moczowej, a w tych miejscach również mogą rozwijać się nowotwory (Mayo Clinic 2024, ACS 2024).

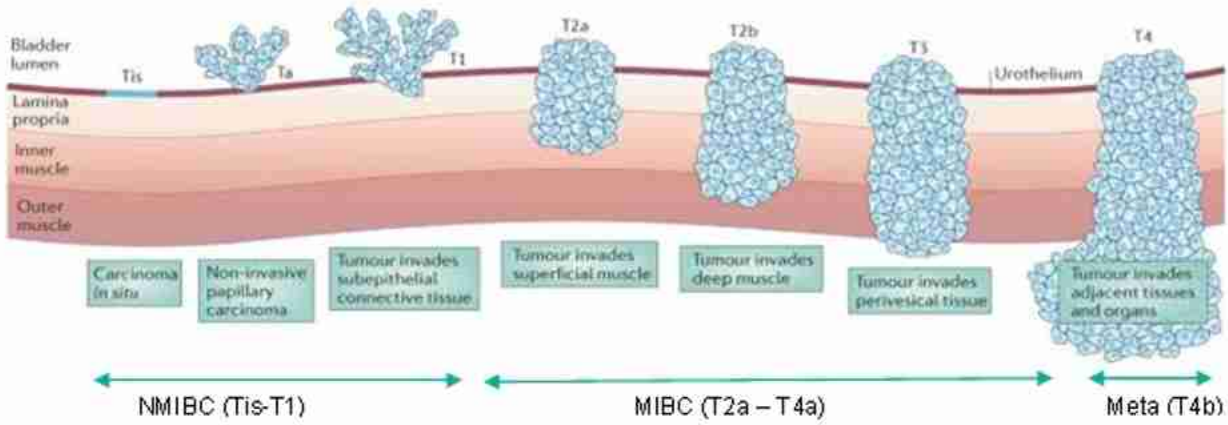
Istnieją różne podtypy raka urotelialnego, które różnią się wyglądem komórek nowotworowych pod mikroskopem. Najczęściej podtyp nowotworu nie wpływa na sposób leczenia, chociaż niektóre podtypy mogą być bardziej narażone na zmiany genetyczne, które mogą wpływać na opcje leczenia. Ponadto, czasami nowotwory urotelialne zawierają bardzo małe obszary, które wyglądają jak niektóre z pozostałych typów nowotworów wymienionych poniżej (tzw. różnicowanie rozbieżne). Na przykład, rak może zawierać obszary różnicowania płaskonabłonkowego lub gruczołowego. Najczęściej nie wpływa to na opcje leczenia (ACS 2024).

Inne rodzaje raka pęcherza moczowego występują rzadko i obejmują następujące typy:

- rak płaskonabłonkowy (ok. 3-5%) to nowotwór, który rozwija się w komórkach nabłonka płaskiego (cienkich, płaskich komórkach wyścielających wnętrze pęcherza moczowego). Ten typ nowotworu jest związany z przewlekłym podrażnieniem pęcherza moczowego na przykład w wyniku infekcji lub długotrwałego stosowania cewnika moczowego lub zakażeniu tropikalnym pasożytem zwanym schistosomatozą. W przypadku przewlekłego podrażnienia komórki przejściowe wyścielające pęcherz moczowy mogą stopniowo przekształcić się w komórki nabłonka płaskiego.
- gruczolakorak (ok. 1-2%) to nowotwór, który rozwija się w komórkach gruczołowych znajdujących się w wyściółce pęcherza moczowego. Komórki gruczołowe w pęcherzu moczowym wytwarzają śluz i inne substancje.
- rak drobnokomórkowy (<1%) to nowotwór, który rozwija się w komórkach neuroendokrynnych (komórkach nerwowych, które uwalniają hormony do krwi w odpowiedzi na sygnał z układu nerwowego). Te nowotwory często rosną szybko i zazwyczaj wymagają leczenia chemioterapią, taką jak ta stosowana w przypadku drobnokomórkowego raka płuca.
- mięsaki to nowotwory, które rozwijają się w tkance łącznej. W pęcherzu moczowym mięsaki mogą rozwijać się w komórkach mięśniowych pęcherza, chociaż nowotwory te są bardzo rzadkie (NIH NCI BC, ACS 2024, Mayo Clinic 2024)

Ryc. 1 przedstawia różne warstwy ścian pęcherza moczowego i przebieg choroby w raku pęcherza moczowego, od stadium raka in situ do stadium przerzutowego.

Ryc. 1. Przebieg choroby w raku pęcherza moczowego.



NMIBC stanowi 75% nowo zdiagnozowanych przypadków BC (Parrao 2024) i obejmuje komórki nowotworowe w nabłonku dróg moczowych lub blaszce właściwej (Anastasiadis 2012). **Pozostałe 25% zdiagnozowanych przypadków BC to MIBC. MIBC wiąże się z wysokim wskaźnikiem nawrotów i złym rokowaniem pomimo agresywnych terapii miejscowych i ogólnoustrojowych (Park 2012).**

2.1.2.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Powszechnie obowiązującym systemem do oceny stopnia zaawansowania nowotworów jest klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (ang. *Tumor, Nodes, Metastases*). Klasyfikacja TNM opiera się na ocenie trzech najistotniejszych cech w rozwoju choroby nowotworowej (Onkonet TNM):

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

W Tab. 2 przedstawiono klasyfikację TNM raka pęcherza moczowego. Stopnie zaawansowania klinicznego raka urotelialnego przestawiono w Tab. 3.

Tab. 2. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2025).

Kategoria	Charakterystyka
T - guz pierwotny	
Tx	Ocena guza pierwotnego nie jest możliwa
T0	Brak guza pierwotnego

Kategoria	Charakterystyka
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak *in situ* (rak śródnabłonkowy „płaski")
T1	Guz nacieka tkankę łączną podnabłonkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T2a	Guz powierzchownie nacieka mięśniówkę (poniżej 50% głębokości)
T2b	Guz głęboko nacieka mięśniówkę (ponad 50%)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka jeden z następujących narządów: stercz, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, ścianę jamy brzusznej
T4a	Guz nacieka stercz, macicę lub pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy lub ścianę jamy brzusznej
N - regionalne węzły chłonne	
Nx	Ocena regionalnych węzłów chłonnych nie jest możliwa
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w pojedynczym węźle chłonnym miedniczy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N2	Obecność przerzutów w więcej niż jednym węźle chłonnym miednicy (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N3	Obecność przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wspólnych
M - przerzuty odległe	
Mx	Ocena przerzutów odległych nie jest możliwa
M0	Brak przerzutów odległych
M1a	Obecność przerzutów do odległych węzłów chłonnych
M1a	Obecność innych przerzutów odległych (narządy)

Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego (ACS 2024).

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3a-b, T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
IIIB	T1-T4a	N2-3	M0
IVA	T4b	Dowolne N	M0
	Dowolne T	Dowolne N	M1a
IVB	Dowolne T	Dowolne N	M1b

Stopień kliniczny guzów MIBC to cT2-cT4, w którym guz nacieka mięśnie (Hajiran 2021). Badania obrazowe i wyniki badań klinicznych mogą być wykorzystane do potwierdzenia klinicznej klasyfikacji choroby u pacjentów (Adamczyk 2022).

System oceny stopnia zaawansowania nowotworu wg SEER powszechnie stosowany w rejestrach nowotworów składa się z pięciu głównych kategorii w zależności od stopnia rozprzestrzeniania się:

- in situ – obecne są nieprawidłowe komórki, ale nie rozprzestrzeniły się na pobliską tkankę; stanowi ok. 47% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- zlokalizowany – rak ogranicza się do miejsca, w którym się rozpoczął, bez oznak rozprzestrzenienia się; stanowi ok. 36% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;
- **regionalny – rak rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne, tkanki lub narządy; stanowi ok. 7% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania;**
- odległy – rak rozprzestrzenił się na odległe części ciała; stanowi ok. 6% przypadków raka pęcherza moczowego w momencie rozpoznania,
- nieokreślony/nieznany – nie ma wystarczających informacji, aby określić stadium; stanowi ok. 4% przypadków raka pęcherza moczowego w chwili rozpoznania (NCI 2022, NCI SEER[1]).

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

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

2.1.3 Rozpoznawanie

Podstawowym i powszechnie dostępnym badaniem mającym zastosowanie w diagnostyce nowotworów dróg moczowych jest badanie ogólne moczu, które pozwala na wykrycie krwinkomoczu lub zobiektywizowanie nasilenia krwiomoczu. Badanie bakteriologiczne moczu jest kluczowym elementem w trakcie diagnostyki objawów dyzurycznych i w razie jałowego posiewu stanowi bezwzględne wskazanie do dalszej diagnostyki w kierunku zmian nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że obecność infekcji układu moczowego nie wyklucza współistnienia raka dróg moczowych (PTOK 2022).

W przypadku raków urotelialnych rola surowiczych markerów nowotworowych nie jest tak ugruntowana. Wyniki części badań klinicznych sugerują możliwość wykorzystania niektórych markerów surowiczych (np. CA.19-9, CA.125, CEA, CYFRA 21-1, LDH) jako czynników prognostycznych lub do monitorowania efektów leczenia zarówno w odniesieniu do choroby miejscowo zaawansowanej, jak również uogólnionej, jednak brakuje podstaw do rekomendowania rutynowego ich stosowania w praktyce klinicznej (PTOK 2022).

Nieodłącznym elementem konsultacji urologicznej w przypadku podejrzenia raka pęcherza moczowego, poza badaniem fizykalnym, również *per rectum*, jest diagnostyka

[1] na podstawie danych za 2021 r.

ultrasonograficzna w postaci USG jamy brzusznej łącznie z wypełnionym pęcherzem moczowym (Raport RPM 2024).

W przypadkach, kiedy wystąpił epizod krwiomoczu, ale w badaniu ultrasonograficznym nie ma żadnych odchyleń od normy, kolejnym badaniem jest najczęściej tomografia komputerowa (TK), która pozwala zweryfikować obecność patologii w górnych drogach moczowych, nerkach, moczowodach oraz ocenić pęcherz (Raport RPM 2024). Badanie TK powinno być metodą z wyboru w wyjściowej ocenie chorych z bezbólowym krwiomoczem. Guz pęcherza widoczny jest jako pogrubienie ściany lub ognisko/masa uwypuklająca się do światła, o cieniowaniu zbliżonym do cieniowania prawidłowej ściany, ze wzmocnieniem kontrastowym. Konieczne jest przy tym odróżnienie wpuklających się obszarów stercza przy łagodnym przeroście od guzów pęcherza (PTOK 2022).

Badania obrazowe mają jednak swoje ograniczenia. USG może nie uwidocznić małych zmian zlokalizowanych w trudnych obszarach. Nie można również na ich podstawie stwierdzić obecności mikroprzerzutów. Dlatego – w ocenie specjalistów- z założenia najprostszą, najszybszą i relatywnie mało obciążającą procedurą jest cystoskopia. To endoskopowe badanie wziernikowe pęcherza moczowego wykonywane -optymalnie – za pomocą giętkiego wideocystoskopu w trybie ambulatoryjnym, w znieczuleniu, umożliwia rozpoznanie guza pęcherza wraz z liczbą i umiejscowieniem zmian w pęcherzu moczowym. Diagnostyka raka pęcherza obejmuje też badanie obrazowe rezonansem magnetycznym oraz cytologiczne badanie osadu moczu (Raport RPM 2024).

W przypadku raka nienaciekającego kolejnym etapem postępowania jest endoskopowa resekcja guza i pobranie materiału do badania histopatologicznego. Zgodnie z wytycznymi, w przypadku, gdy na podstawie badania USG uzyskano jednoznaczny obraz zmiany nowotworowej w pęcherzu moczowym, nie ma wskazań do wykonania cystoskopii diagnostycznej, a pacjent jest od razu kwalifikowany do leczenia zabiegowego usunięcia guza (Raport RPM 2024).

Chory jest poddawany przezcewkowej elektroresekcji guza, czyli TURBT (ang. *transurethral resection of bladder tumor*). Procedura wykonywana jest w znieczuleniu, w trybie szpitalnym. Polega na jednoczasowym wziernikowaniu pęcherza moczowego i resekcji guza z uzyskaniem materiału do badania mikroskopowego. Ta interwencja ma zatem charakter zarówno leczniczy, jak i diagnostyczny. Daje możliwość ocenienia w badaniu histopatologicznym materiału, jaki to jest nowotwór, o jakim stopniu złośliwości i stopniu zaawansowania oraz umożliwia w przypadku nowotworu naciekającego, ocenę głębokości naciekania guza na warstwy ściany pęcherza moczowego. To są czynniki, które determinują dalsze postępowanie (Raport RPM 2024).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Najczęstsze objawy raka pęcherza moczowego to: masywny krwiomocz ze skrzepami, często przerywany, częstomocz, bolesne parcie na mocz, zatrzymanie moczu przez skrzepy krwi blokujące odpływ z pęcherza. **Rak naciekający ujście moczowodu może spowodować jednostronne wodonercze** (Szczeklik BC 2024).

W przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową najczęstszym objawem jest bezbolesny, widoczny krwiomocz. Inne objawy obejmują niewidoczny krwiomocz, parcie na mocz, bolesne oddawanie moczu, zwiększoną częstotliwość oraz

w przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów, ból miednicy i objawy związane z niedrożnością dróg moczowych (EAU 2025).

Rak pęcherza moczowego może rozwijać się bardzo podstępnie, często bez konkretnych symptomów. Zdarza się też, że objawy raka pęcherza moczowego są utożsamiane z innymi, mniej niebezpiecznymi schorzeniami nieonkologicznymi (Zwrotnik raka).

Objawy raka pęcherza moczowego mogą mieć istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) pacjentów i zdolność do wykonywania codziennych czynności (patrz rozdz. 2.1.6).

Rokowanie w przypadku raka pęcherza moczowego zależy od wielu czynników:

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

W przypadku raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej, rokowanie zależy również od tego, czy:

- występuje wiele guzów lub guzy są duże,
- rak rozrósł się do tkanki łącznej w pobliżu wyściółki pęcherza moczowego,
- rak powrócił po leczeniu (NCI 2023).

W przypadku raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową rokowanie zależy również od obecności raka in situ (NCI 2023).

Jednym ze wskaźników powszechnie stosowanych w prognozowaniu rokowania jest 5-letni względny wskaźnik przeżycia. 5-letni względny wskaźnik przeżycia informuje, jaki odsetek osób z tym samym typem i stadium raka pęcherza moczowego żyje 5 lat po zdiagnozowaniu nowotworu w porównaniu z osobami w całej populacji (NCI 2023). W poniższej tabeli przedstawiono wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w zależności od stadium choroby (NCI 2023a).

Tab. 4. Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NCI Facts).

Rodzaj nowotworu	Wskaźnik 5-letniego przeżycia
Rak pęcherza moczowego in situ (nieprawidłowe komórki znalezione w tkance wyścielającej wnętrze pęcherza)	97,9%
Rak pęcherza moczowego zlokalizowanego (rak występuje tylko w pęcherzu)	72,6%
Rak pęcherza moczowego regionalny (rak rozprzestrzenił się poza pęcherz do pobliskich węzłów chłonnych lub narządów) - MIBC	**40,5%**
Rak pęcherza moczowego z przerzutami (choroba odległa; rak rozprzestrzenił się poza pęcherz do odległej części ciała)	9,1%

MIBC ma tendencję do szybkiego wzrostu i rozprzestrzeniania się na odległe obszary, nawet po leczeniu dostępnymi terapiami. Pomimo radykalnej cystektomii (RC) i chemioterapii, pacjenci z MIBC są narażeni na wysokie ryzyko nawrotu i progresji choroby, a 5-letnie przeżycie całkowite wynosi 50% (Park 2014).

2.1.5 Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego jest dziewiątym najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym (614 tys. nowych przypadków w 2022 r., standaryzowany wskaźnik zapadalności: 5,6/100 000 osób) i trzynastą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka (221 tys. zgonów w 2022 r., standaryzowany wskaźnik śmiertelności: 1,8/100 000 osób) na świecie. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności były najwyższe w Europie Południowej, Północnej i Zachodniej, a także w Ameryce Północnej (Bray 2024). Oczekuje się, że schorzenie to pozostanie powszechne w krajach rozwiniętych, z szacowaną śmiertelnością wynoszącą 39 265 w całej Europie w 2024 r. (Santucci 2024).

W celach klinicznych raka urotelialnego dzieli się na typ nienaciekający mięśniówki i naciekający mięśniówkę, przy czym ten drugi stanowi około 25% wszystkich nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (Tan 2019), pomimo postępu w technikach diagnostycznych i dostępności nowych biomarkerów (Martini 2020).

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości, zapadalności i śmiertelności dla populacji określonej kryteriami włączenia do programu lekowego, z związku z tym przedstawiono odnalezione wartości dla ogólnej populacji chorych z rakiem pęcherza moczowego.

2.1.5.1 Chorobowość w Europie i w Polsce

Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Europie: 5-letnią chorobowość w 2022 r. oszacowano na 758 tys. przypadków, co stanowiło 5,6% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory złośliwe. Oszacowane wartości wahały się od 318 przypadków dla Islandii (najniższa chorobowość) do 113 tys. przypadków we Włoszech (najwyższa chorobowość) (GLOBOCAN 2022).

Polska zajmuje 7. miejsce w Europie pod względem 5-letniej chorobowości. Rak pęcherza moczowego jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce (po raku piersi, raku prostaty i raku jelita grubego). W 2022 r. 5-letnia chorobowość raka pęcherza moczowego w Polsce wyniosła 40 tys. przypadków, co stanowiło 6,5% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory złośliwe (GLOBOCAN 2022).

W opracowaniu opartym na danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono 5-letnią i 10-letnią chorobowość skumulowaną dla raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) - Tab. 5. Liczba osób żyjących z rozpoznanym rakiem pęcherza moczowego rozpoznanym w ciągu poprzedzających 5 lat (2017-2021) wyniosła w Polsce 24 084. Liczba osób żyjących z rozpoznanym rakiem pęcherza moczowego rozpoznanym w ciągu poprzedzających 10 lat (2012-2021) wyniosła w Polsce 37 059.

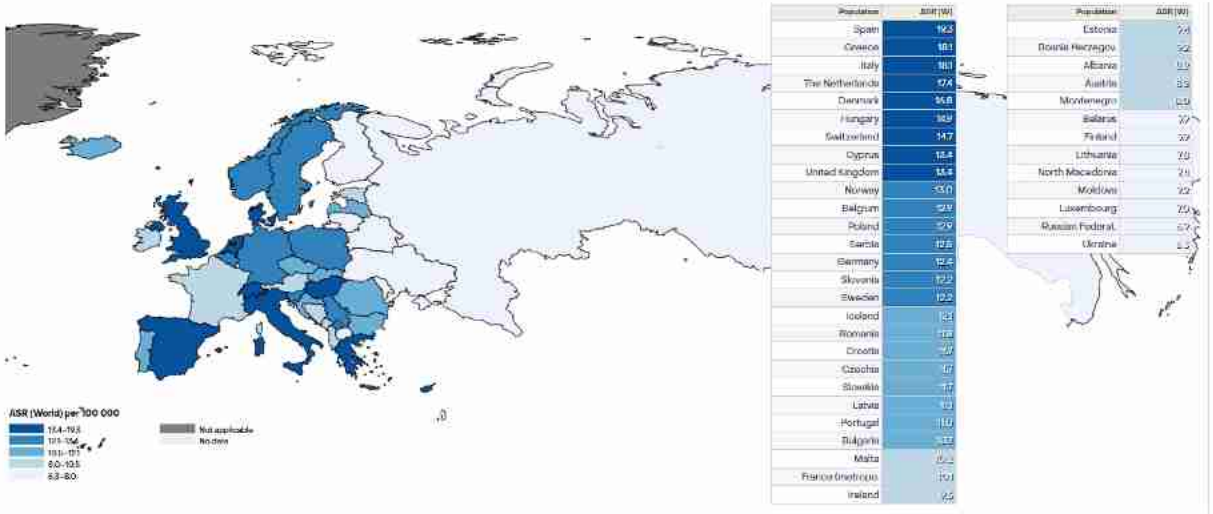
Tab. 5. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia dla nowotworu pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty).

Populacja	5-letnia chorobowość	10-letnia chorobowość
ogółem	24 084	37 059
mężczyźni	17 939	28 874
kobiety	6 145	10 185

2.1.5.2 Zapadalność w Europie i w Polsce

W Europie rak pęcherza moczowego był piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. (po raku piersi, raku jelita grubego, raku płuca i raku prostaty). Liczba zachorowań na raka pęcherza moczowego wyniosła 225 tys., co stanowiło 5,0% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory złośliwe w Europie. Wskaźnik zapadalności standaryzowany do wieku wyniósł 12,0/100 000 osób. W krajach europejskich standaryzowane wskaźnik zapadalności wahały się od 6,3/100 000 osób dla Ukrainy do 19,3/100 000 osób dla Hiszpanii. Stosunkowo wysokie wskaźniki zapadalności odnotowano również dla Grecji, Włoch (18,1/100 000 osób), Holandii (17,4/100 000 osób) czy Danii (16,8/100 000 osób). Dla Polski współczynnik zapadalności standaryzowany do wieku na raka pęcherza moczowego wyniósł 12,9/100 000 osób (12. miejsce w Europie; GLOBOCAN 2022).

Ryc. 2. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).



Rak pęcherza moczowego był piątym najczęściej diagnozowanym nowotworem w 2022 r. w Polsce (po raku piersi, raku jelita grubego, raku płuca i raku prostaty). Liczba zachorowań na raka pęcherza moczowego wyniosła 12 tys. (co stanowiło 5,7% ogólnej liczby osób chorych na nowotwory złośliwe), w tym 9 tys. zachorowań wśród mężczyzn i 3 tys. wśród kobiet (GLOBOCAN 2022).

Na podstawie danych epidemiologicznych obserwuje się, że mężczyźni zapadają na raka pęcherza moczowego częściej niż kobiety. Wskaźnik zapadalności standaryzowany do wieku w Polsce wyniósł 22,5/100 000 osób wśród mężczyzn i 5,8/100 000 osób wśród kobiet (GLOBOCAN 2022).

Tab. 6. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).

Płeć	Zapadalność	
	liczba	wsp./na 100 tys.*
ogółem	11 922	12,9
mężczyźni	8 935	22,5
kobiety	3 057	5,8

* wskaźniki standaryzowane.

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 zaobserwowano wzrost liczby zachorowań z powodu raka pęcherza moczowego (Ryc. 3). Największą liczbę zachorowań odnotowano w 2018 r. - 7 657 nowych zachorowań. W 2022 r. odnotowano 6 877 nowych przypadków (Tab. 7), w tym 1 723 (25,1%) zachorowań u kobiet i 5 154 (74,9%) zachorowań u mężczyzn. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 8,81 i 29,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 3,46 i 13,70 (Tab. 8, KRN Raporty).

Ryc. 3. Zachorowania na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).



Tab. 7. Zachorowania na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Rok	Zachorowania
1999	4 744	2011	6 424
2000	5 242	2012	6 888
2001	5 061	2013	7 186
2002	5 426	2014	7 061
2003	5 541	2015	7 375
2004	5 643	2016	7 493
2005	5 902	2017	7 479
2006	5 810	2018	7 657

Rok	Zachorowania	Rok	Zachorowania
2007	6 044	2019	7 562
2008	6 464	2020	6 484
2009	6 646	2021	7 058
2010	6 567	2022	6 877

Tab. 8. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na nowotwór pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).

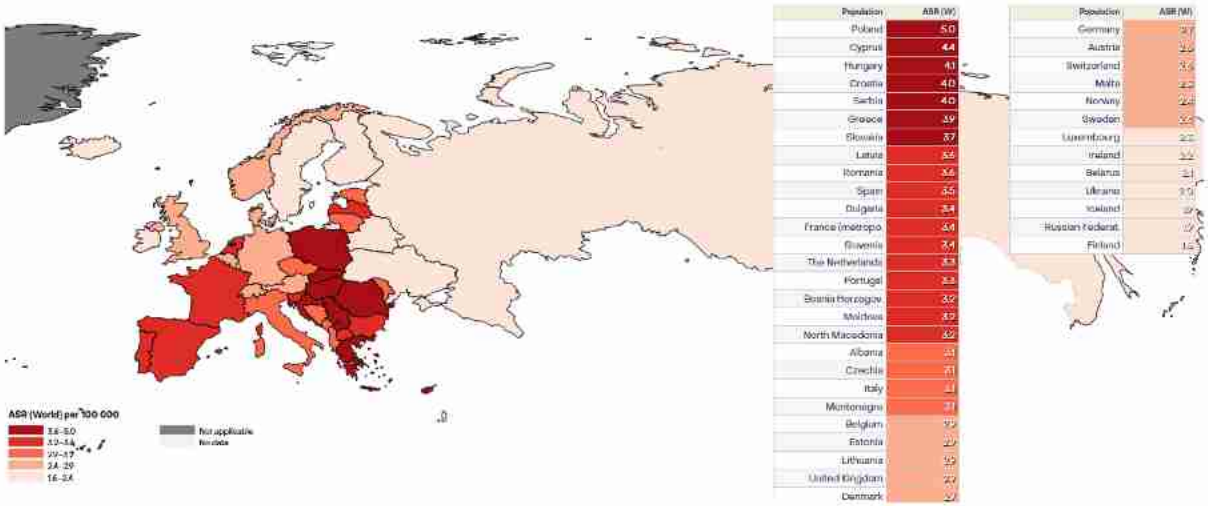
Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Pęcherza moczowego	C67	M	5 145	13,70	34,89	28,19	4,37
		K	1 723	3,46	8,04	8,81	0,93

Współczynnik surowy – liczba zdarzeń (zachorowań) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.
Cząstkowy współczynnik zachorowalności - liczba zdarzeń (zachorowań) w określonej grupie wieku wyrażona na 100 tys. przedstawicieli populacji w danej grupie wieku,
Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności – określa, ile zachorowań wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW – *Age Standardized World*) i standardowej populacji Europy (ASE – *European Standard Population* 2013).
Ryzyko zachorowania – przybliżone prawdopodobieństwo zachorowania na daną chorobę w określonym przedziale wieku, jeżeli nie zachoruje się na inną chorobę.

2.1.5.3 Śmiertelność w Europie i w Polsce

W Europie rak pęcherza moczowego był ósmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu w 2022 r. (po raku płuca, raku jelita grubego, raku piersi, raku trzustki, raku prostaty, raku żołądka i raku wątroby). W 2022 r. zrejestrowano 70 tys. zgonów, co stanowiło 3,5% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Europie. Wskaźnik śmiertelności standaryzowany do wieku wyniósł 3,0/100 000 osób. **Najwyższy standaryzowany współczynnik śmiertelności jaki odnotowano w Europie wyniósł 5,0/100 000 osób dla Polski (GLOBOCAN 2022).**

Ryc. 4. Standaryzowana względem wieku śmiertelność raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).



Rak pęcherza moczowego był siódmym nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu w 2022 r. w Polsce (po raku płuca, raku jelita grubego, raku piersi, raku prostaty raku trzustki i raku żołądka). Zarejestrowano 5 tys. zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (co stanowiło 4,5% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce), w tym 4 tys. zgonów wśród mężczyzn i 1 tys. wśród kobiet (GLOBOCAN 2022).

Analogicznie jak w przypadku zachorowalności, standaryzowane współczynniki śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego są dużo wyższe w przypadku mężczyzn (9,5/100 000 osób) niż kobiet (1,9/100 000 osób) (GLOBOCAN 2022).

Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GLOBOCAN 2022).

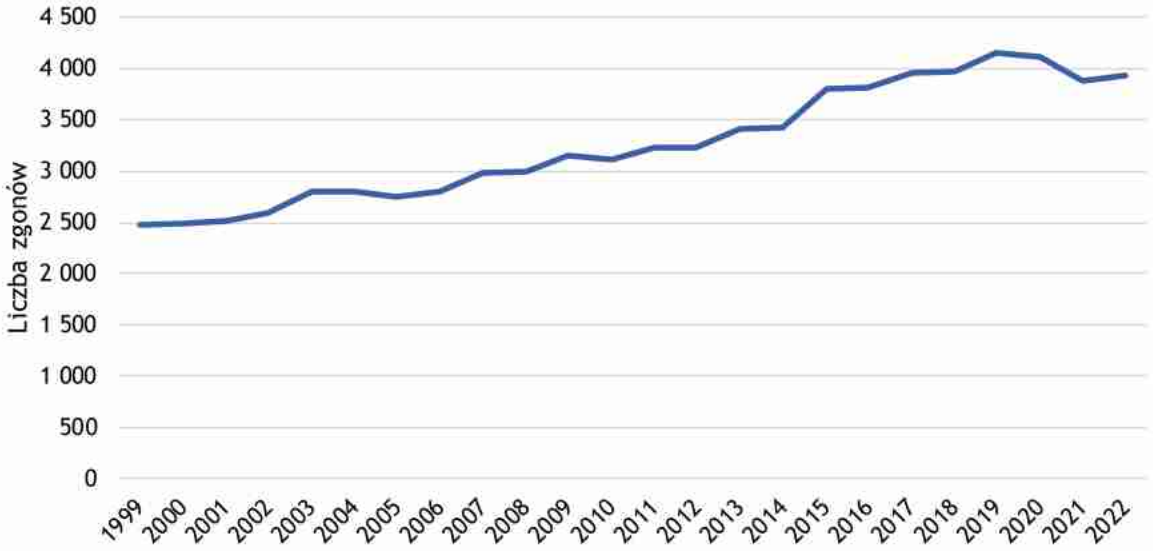
Płeć	Umieralność	
	liczba	wsp./na 100 tys.*
ogółem	5 346	5,0
mężczyźni	4 098	9,5
kobiety	1 248	1,9

* wskaźniki standaryzowane.

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce na przestrzeni lat 1999-2022 zaobserwowano wzrost liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (Ryc.

5). Największą liczbę zgonów odnotowano w 2019 r. (4 148 zgonów). W 2022 r. zarejestrowano 3 927 zgonów (Tab. 10), w tym 942 (24,0%) zgony u kobiet i 2 985 (76,0%) u mężczyzn. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,41 i 22,62, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności – 1,53 i 7,39 (Tab. 11, KRN Raporty).

Ryc. 5. Zgony na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).



Tab. 10. Zgony na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty).

Rok	Zgony	Rok	Zgony
1999	2 477	2011	3 237
2000	2 493	2012	3 224
2001	2 506	2013	3 413
2002	2 584	2014	3 423
2003	2 806	2015	3 805
2004	2 795	2016	3 824
2005	2 744	2017	3 955
2006	2 806	2018	3 973
2007	2 988	2019	4 148
2008	3 007	2020	4 117
2009	3 146	2021	3 867
2010	3 111	2022	3 927

Tab. 11. Dane epidemiologiczne dotyczące zgonów na nowotwór pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022).

Nowotwór złośliwy	Kod ICD-10	Płeć	Liczba zgonów	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
Pęcherza moczowego	C67	M	2 985	7,39	22,62	16,33	3,26
		K	942	1,53	4,41	4,82	0,61

Współczynnik surowy – liczba zdarzeń (zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.
Cząstkowy współczynnik umieralności- liczba zdarzeń (zgonów) w określonej grupie wieku wyrażona na 100 tys. przedstawicieli populacji w danej grupie wieku.
Standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności- określa, ile zgonów wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW – *Age Standardized World*) i standardowej populacji Europy (ASE – *European Standard Population* 2013).
Ryzyko zgonu- przybliżone prawdopodobieństwo zgonu na daną chorobę w określonym przedziale wieku, jeżeli nie nastąpi zgon z innych przyczyn.

2.1.6 Obciążenie chorobą

Pacjenci z rakiem doświadczają obecnie dużego obciążenia chorobą, ponieważ diagnoza i leczenie radykalne mają ogromny wpływ na wiele aspektów jakości życia (HRQoL), w tym ogólny stan zdrowia, a także dobrostan fizyczny, funkcjonalny, społeczny i emocjonalny (Grobet-Jeandin 2023, Wright 2024).

Rak pęcherza moczowego stanowi również znaczne obciążenie ekonomiczne i jest uważany za najkosztowniejszy nowotwór złośliwy w leczeniu przez całe życie pacjentów ze względu na różne czynniki, w tym wymóg stosowania wyczerpujących schematów leczenia i/lub dożywotniego standardowego monitorowania osób, które przeżyły (Michaeli 2022). W związku z tym wydatki na opiekę zdrowotną i straty produktywności związane z zachorowalnością i śmiertelnością z powodu raka pęcherza moczowego są znaczące. W Stanach Zjednoczonych na raka pęcherza moczowego przypadało 7,93 mld USD wydatków związanych z rakiem w 2015 r., a do 2030 r. przewiduje się wzrost o 11,6 mld USD (Mariotto 2020). W Unii Europejskiej (UE) €5,24 mld przypisano wydatkom na raka pęcherza moczowego w 2012 r. (skorygowanym do wartości z 2019 r.) (Leal 2016, Joyce 2023). Ekonomiczna ocena kosztów raka pęcherza moczowego związanych z narażeniem zawodowym w Kanadzie ujawniła dodatkowe obciążenie ekonomiczne i spadek dobrostanu związane z terapią raka pęcherza moczowego (Jung 2018). Jednak niedobór odpowiednich danych utrudnia odpowiednią ocenę wartości ekonomicznej różnych interwencji. Ogólnie rzecz biorąc, znaczne obciążenie psychologiczne i ekonomiczne raka pęcherza moczowego podkreśla konieczność usprawnienia diagnostyki i schematów leczenia.

2.1.6.1 Obciążenie kliniczne

Istnieją znaczne różnice w diagnozie, leczeniu i opiece nad pacjentami z rakiem pęcherza moczowego w różnych systemach opieki zdrowotnej (Ripping 2020). Według badania doświadczeń pacjentów onkologicznych (ang. *Cancer Patient Experience Survey*) w szpitalach Narodowej Służby Zdrowia (ang. *National Health Service*, NHS) w Wielkiej Brytanii doświadczenia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego są gorsze niż w przypadku innych nowotworów miednicy, takich jak rak jajnika, trzonu macicy, prostaty, pochwy i jąder (Saunders 2015). Globalne badanie przeprowadzone wśród pacjentów z rakiem pęcherza moczowego wykazało, że w porównaniu z innymi powszechnymi typami raka, tylko 32% osób rozumiało objawy raka pęcherza moczowego przed diagnozą, a 54% nie było świadomych żadnych objawów. Młodsi respondenci (poniżej 55. roku życia) rzadziej znali objawy w porównaniu ze starszymi grupami wiekowymi. Widoczna krew w moczu była najczęstszym objawem, doświadczanym przez 67% respondentów. Po zauważeniu objawów 43% osób natychmiast zwróciło się o pomoc lekarską, a 32% czekało ponad miesiąc. 20% respondentów uważało, że lekarze nie traktują ich objawów poważnie. Inne zgłaszane objawy to częste oddawanie moczu, ból podczas oddawania moczu, parcie naglące, trudności z oddawaniem moczu, nykturia, niemożność oddawania moczu, ból dolnej części pleców i brzucha, zmęczenie, utrata apetytu i masy ciała, obrzęki stóp oraz ból kości (WBCPC 2023).

Obciążenie kliniczne MIBC obejmuje wysoki wskaźnik nawrotów i przerzutów, niski wskaźnik przeżywalności, obciążenie leczeniem wielodyscyplinarnym i związane z nim działania niepożądane (AE), powikłania pooperacyjne oraz zachorowalność.

Wysokie ryzyko nawrotów i przerzutów

U pacjentów z MIBC poddanych cystektomii, nawrót systemowy waha się od 30% do 70% w zależności od stopnia zaawansowania choroby (pT2 – pT4). Większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych dwóch do trzech lat po cystektomii, a większość pacjentów z nawrotem po cystektomii nie jest wyleczona terapią systemową (Holzbeierlein 2024, Karakiewicz 2006, Bochner 2006). Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie oceniającej skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej w raku pęcherza moczowego, gdzie nawrót MIBC odnotowano w ciągu dwóch lat z częstością ponad 50% przypadków, nawet po RC (Hamid 2020, Li 2017). W innym przeglądzie systematycznym i metaanalizie porównano dwa schematy leczenia (GC: 4 cykle vs. 3 cykle) w połączeniu z RC i ich wpływ na częstość nawrotów. Wskaźnik nawrotu po 3 i 4 cyklach leczenia GC z RC był niemal podobny i wynosił około 30% (Lu 2023). Nawrót miejscowy występuje w tkankach miękkich pierwotnego miejsca operacji lub w węzłach chłonnych, natomiast nawrót odległy występuje częściej w zaawansowanym miejscowo stadium choroby (pT3/4), wahając się od 32% do 62%, oraz u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych (zakres 52%–70%) (EAU 2025). Ten wysoki wskaźnik nawrotu w MIBC przypisuje się obecności ukrytych przerzutów w momencie diagnozy i operacji oraz agresywnemu charakterowi choroby (Park 2014, Hamid 2020).

Niskie wskaźniki przeżycia

Pomimo istniejących metod leczenia, wskaźniki przeżycia w przypadku MIBC pozostają niskie. Aktualne dane dotyczące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę i raka pęcherza moczowego z przerzutami wskazują, że **sama radykalna cystektomia (RC) zapewnia 5-letnie przeżycie na poziomie zaledwie około 50%** (Stein 2001, Stein 2006, Dalbagni 2001). Wykazano, że chemioterapia neoadjuwantowa poprawia wskaźnik przeżycia, ale rokowanie pozostaje trudne (Hamid 2020, EAU 2025, Li 2017, van Ginkel 2022). Wśród pacjentów z MIBC leczonych wyłącznie chemioterapią neoadjuwantową (bez RC) 63% zmarło w ciągu roku od diagnozy, a mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 8 miesięcy. Pacjenci ci wymagali wielokrotnych hospitalizacji i zabiegów związanych z rakiem pęcherza moczowego w ostatnim roku życia, co stanowiło duże obciążenie dla systemów opieki zdrowotnej (Westergren 2019).

Obciążenie związane z działaniami niepożądanymi i powikłaniami związanymi z leczeniem

MIBC stanowi znaczne obciążenie kliniczne ze względu na konieczność leczenia działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) oraz rekonwalescencję po zabiegach chirurgicznych, takich jak cystektomia i rekonstrukcja dróg moczowych (Singh 2023, Vasdev 2012, Tao 2016). Ponadto pacjenci, którzy przeżyli MIBC leczeni radioterapią konwencjonalną (RC) i radykalną radioterapią (RT), zgłaszali negatywny wpływ na funkcje układu moczowego, jelit i funkcje seksualne (Catto 2021). Terapie systemowe często wymagają leczenia wspomagającego z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych, przeciwbólowych, antybiotyków i transfuzji krwi ze względu na działania niepożądane, takie jak anemia, neutropenia, trombocytopenia, upośledzenie czynności nerek, upośledzenie słuchu i neuropatia obwodowa (Holmsten 2022, Als 2008). Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) może zmniejszyć częstość występowania i czas trwania gorączki neutropenicznej i infekcji, ale wiąże się również z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak złe samopoczucie, nudności, bóle kości, pęknięcie śledziony i niewydolność oddechowa (Miyake 2019, Karlin 2005, Bendall 2014).

RC to wysoce inwazyjny zabieg chirurgiczny, który wiąże się z częstymi powikłaniami pooperacyjnymi, takimi jak zakażenia układu moczowego (ZUM), zakażenie miejsca operowanego, rozejście się rany i niedrożność porażenna jelit (Cinar 2023). Chociaż leki przeciwdrobnoustrojowe mogą leczyć ZUM jako powikłanie RC, cięższe zakażenia mogą wymagać nefrostomii lub stentowania (Hirobe 2018). Leczenie oszczędzające pęcherz moczowy, takie jak TURBT, radioterapia (RT) i chemioterapia, to opcje dla pacjentów niekwalifikujących się do RC (ESMO 2024, Mathieu 2015). Jednak z RT miednicy związane są toksyczności żołądkowo-jelitowe, dysfunkcje seksualne i niepłodność. Działania niepożądane w sferze seksualnej mogą wpływać na zdrowie psychiczne, a zaburzenia erekcji zgłaszane są nawet u 50% pacjentów płci męskiej pięć lat po RT (Dilalla 2020). U kobiet, które przeszły RT miednicy, istnieje również zwiększone ryzyko poronień, przedwczesnego porodu, niskiej masy urodzeniowej i nieprawidłowości łożyska (Wo 2009).

W globalnym badaniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego respondenci wyrazili chęć uzyskania dodatkowych informacji we wszystkich obszarach związanych z rakiem pęcherza moczowego. Większość respondentów potrzebowała dodatkowych informacji w trakcie leczenia i opieki (82%). W szczególności poszukiwali informacji na temat opcji leczenia i jego czasu trwania (51%), diagnozy (39%), skutków ubocznych leczenia (37%), wpływu na funkcje seksualne i płodność (25%), wsparcia psychologicznego lub poradnictwa (24%) oraz informacji dietetycznych (20%) (WBCPC 2023).

2.1.6.2 Obciążenie społeczne

MIBC ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów, zdrowie psychiczne, mobilność, zdolność do pracy i inne aspekty życia codziennego (Ungerer 2020). Częstość występowania raka pęcherza moczowego wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami fizycznymi, funkcjonalnymi i poznawczymi, którzy wymagają pomocy opiekunów w codziennych czynnościach i podejmowaniu decyzji dotyczących opieki medycznej, co wpływa na zdrowie psychiczne opiekunów (Okuyama 2021, Zhang 2024).

Objawy BC wpływają na zdolność pacjentów do wykonywania codziennych czynności, takich jak jedzenie, kąpiel, ubieranie się i korzystanie z toalety (ESMO 2024, Kusumanto 2003). Większość pacjentów z BC zgłaszała trudności we wszystkich codziennych czynnościach, takich jak kąpiel, korzystanie z toalety oraz w ogólnym zdrowiu, w tym zarówno fizycznym, jak i psychicznym, po dwóch latach od diagnozy (Ungerer 2020). W badaniu porównującym HRQoL i wskaźniki wyników specyficzne dla BC u pacjentów z BC i ogólnej populacji osób bez BC w Wielkiej Brytanii, większość (69%) uczestników z BC zgłosiła występowanie co najmniej jednego problemu w dowolnym wymiarze EQ-5D (tj. mobilności, samoopieki, codziennych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji), przy czym problemy narastały wraz z wiekiem. Najwięcej problemów zgłaszano w zakresie mobilności, a następnie codziennych aktywności i bólu. HRQoL u pacjentów z BC była istotnie gorsza niż u pacjentów z rakiem jelita grubego i prostaty oraz w populacji ogólnej (Catto 2021). Około 13% pacjentów zgłosiło trudności w radzeniu sobie ze skutkami diagnozy i leczenia BC w globalnym badaniu pacjentów z BC. Połowa respondentów (51%) zgłosiła niemożność przeżycia pełnego życia po diagnozie i leczeniu, a 39% respondentów cierpiało na zaawansowanego/przerzutowego BC (WBCPC 2023).

Oprócz powikłań pooperacyjnych i ponownej hospitalizacji, cystektomia wywiera istotny wpływ na psychikę pacjentów i ich opiekunów (Pham 2019). Pacjenci z BC poddawani

cystektomii borykają się z poważnymi problemami natury emocjonalnej i psychicznej. Zgłaszali oni depresję, gniew i lęk z powodu diagnozy, konieczności operacji i życia z odprowadzeniem moczu, a także codzienne problemy psychiczne związane z adaptacją (Zeng 2024). U około 50% pacjentów leczonych z powodu MIBC zdiagnozowano zaburzenia psychiczne, co prowadziło do gorszych wyników przeżycia w porównaniu z osobami bez takich rozpoznań. Pacjenci, u których wystąpiła RC, byli narażeni na znacznie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych po leczeniu niż pacjenci poddani radioterapii i/lub chemioterapii (Jazzar 2018).

Podobne wyniki uzyskano w globalnym raporcie z badania, w którym emocjonalny wpływ BC był odczuwalny w wielu aspektach życia – zwłaszcza w zakresie sprawności seksualnej (36%), poziomu stresu/lęku (27%), nadziei na przyszłość (26%) i zdolności do snu (20%). Młodsi respondenci (poniżej 55. roku życia) byli dotknięci poważniejszymi problemami w niemal wszystkich aspektach życia (WBCPC 2023).

Pogorszenie stanu zdrowia fizycznego i emocjonalnego pacjenta z rakiem pęcherza moczowego może mieć wpływ na samopoczucie emocjonalne jego opiekunów (225). Większość opiekunów zgłasza, że „strach" (66,6%), „zmartwienie" (77,8%) i „smutek" (66,3%) były dla nich problemami „umiarkowanymi do poważnych". Częstotliwość występowania umiarkowanych lub poważnych problemów z samopoczuciem fizycznym była wyższa u opiekunów pacjentów z MIBC niż u opiekunów z NMIBC. Opiekunowie podejmowali się różnych ról, opiekując się osobą z rakiem pęcherza moczowego, przy czym najczęściej i najbardziej wymagającą rolą było wsparcie emocjonalne (96%) (WBCPC 2023). Większość opiekunów wspierała swojego małżonka/partnera (64%) lub rodzica (24%). Do typowych odczuć opiekunów należały strach przed nawrotem choroby u pacjentów (65%), stres emocjonalny (60%) oraz priorytetowe traktowanie potrzeb osoby, którą się opiekowali, ponad własne (55%). Opiekunowie odegrali kluczową rolę w znalezieniu informacji na temat raka pęcherza moczowego, a ponad połowa (53%) robiła to samodzielnie. Prawie wszyscy opiekunowie (91%) byli emocjonalnie dotknięci swoją rolą opiekuńczą (WBCPC 2023).

2.1.6.3 Obciążenie ekonomiczne

Rak pęcherza moczowego wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym dla pacjentów i systemów opieki zdrowotnej w zakresie kosztów leczenia, postępowania w przypadku powikłań i działań niepożądanych (AE), monitorowania choroby i wizyt kontrolnych. Rak pęcherza moczowego charakteryzuje się najwyższymi kosztami leczenia w ciągu całego życia na pacjenta spośród wszystkich nowotworów (Sievert 2009). Znaczna część wydatków medycznych w ciągu całego życia związanych z leczeniem raka pęcherza moczowego jest przeznaczana na nadzór nad chorobą (Suh 2019).

Globalne badanie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego wykazało, że BC wpływał na ich sytuację finansową w różnym stopniu. Prawie połowa (49%) respondentów wskazała, że BC wpłynął na ich sytuację finansową (poważnie, w pewnym stopniu lub nieznacznie). Wpływ ten był większy w przypadku respondentów z rakiem zaawansowanym/przerzutowym (57%) i młodszych respondentów (68%). Respondenci wspomnieli, że dodatkowe koszty związane z BC powodowały obciążenia finansowe. Na przykład pacjenci ponosili koszty pośrednie, takie jak koszty podróży, koszty hotelu, udziały własne w ubezpieczeniu i zakup nowych materiałów, między innymi. Respondenci zauważyli również, że musieli płacić z własnej kieszeni za dostęp do opieki prywatnej, aby skrócić czas oczekiwania, a brak możliwości

otrzymania płatnego urlopu w pracy dodatkowo zwiększył ich presję finansową (WBCPC 2023).

Koszty bezpośrednie

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najdroższych nowotworów w leczeniu w Unii Europejskiej (UE), a w 2012 r. pochłonął €4,9 mld. Opieka zdrowotna stanowiła 59% całkowitych kosztów i stanowiła 5% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej w zakresie leczenia raka (Leal 2016, Catto 2023). Głównym składnikiem kosztów była opieka stacjonarna, stanowiąca 58% kosztów opieki zdrowotnej, a następnie wydatki na leki (20% całkowitych kosztów opieki zdrowotnej). Roczne koszty opieki zdrowotnej w BC wyniosły €57 na 10 obywateli UE (Leal 2016).

Koszty leczenia stanowią główny składnik obciążenia ekonomicznego BC. Zarówno częściowa cystektomia (ang. *partial cystectomy*, PC), jak i RC wiążą się z wysokimi kosztami leczenia, przy czym RC wiąże się z wyższymi wydatkami (roczny koszt po leczeniu PC: 107 359 USD w porównaniu z RC: 143 831 USD, USA, rok kosztów 2019). Koszty hospitalizacji, operacji, badań patologicznych/laboratoryjnych, apteki i wykwalifikowanego ośrodka pielęgniarskiego w dużej mierze przyczyniły się do kosztów związanych z każdym z tych sposobów leczenia (Bagheri 2021). Pod względem wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource utilisation*, HRCU), chemioterapia neoadjuwantowa wiązała się z wysokim HRCU, przy czym schemat leczenia ddMVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna z zagęszczeniem dawki) stanowił większe obciążenie niż GC (gemcytabina i cisplatyna) (Montazeri 2021). Badanie porównujące dwu- i pięcioletnie koszty związane z terapią trimodalne (TMT) i RC dla MIBC w USA wykazało, że całkowite mediany kosztów były istotnie wyższe dla TMT niż RC po 2 i 5 latach (2020). Koszty leczenia ambulatoryjnego w przypadku TMT były wyższe niż w przypadku RC, natomiast koszty leczenia szpitalnego w przypadku RC były wyższe niż w przypadku TMT. Badania radiologiczne, leki i patologiczne przyczyniają się do wysokich długoterminowych kosztów leczenia pacjentów z TMT (Golla 2022).

Porównując koszty przed i po cystektomii, całkowite bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej wzrosły prawie dwukrotnie w porównaniu z okresem przed i po cystektomii (Tkacz 2024).

Całkowite koszty opieki zdrowotnej przed cystektomią wynikały z kosztów wizyt lekarskich (81,3%), natomiast głównym czynnikiem kosztowym były koszty leczenia ambulatoryjnego po cystektomii (Tkacz 2024).

Koszty pośrednie

MIBC wiąże się z wydatkami pozamedycznymi, takimi jak utrata produktywności spowodowana chorobą, absencją w miejscu pracy, niepełnosprawnością lub przedwczesną śmiercią. Koszty te mogą znacząco wpłynąć na pacjentów, ich rodziny i całe społeczeństwo (Tkacz 2024). Badanie obciążeń ekonomicznych w UE wykazało, że w 2012 r. nieodpłatna opieka stanowiła ponad 88 milionów godzin, a jej koszt wyniósł 900 milionów euro. Około 34 000 lat pracy utracono z powodu śmiertelności, co wyceniono na 770 milionów euro (16% całkowitych kosztów) (Leal 2016). Szacunkowe koszty pośrednie BC w Kanadzie w 2021 r. wyniosły 38 milionów dolarów kanadyjskich (CAD). Kwota ta obejmuje utracone zarobki z pracy z perspektywy pacjenta (Garaszczuk 2022).

Badanie oceniające pośrednie koszty leczenia BC przed i po cystektomii w USA wykazało, że całkowity pośredni koszt związany z absencją, roszczeniami z tytułu krótkoterminowej niezdolności do pracy (STD) i długoterminową niezdolnością do pracy (LTD) wzrósł o 47,8%

przed i po cystektomii. W porównaniu z okresem bazowym, odsetek pacjentów zgłaszających utratę pracy w okresie obserwacji wzrósł w przypadku roszczeń z tytułu STD (32–44%), roszczeń z tytułu długoterminowej niezdolności do pracy (1–3%) i nieobecności w pracy (5-6%) (Tkacz 2024).

2.1.6.4 Obciążenie dla systemu ochrony zdrowia w Polsce

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

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wykazują, że od 2015 roku wzrasta liczba pacjentów leczonych we wskazaniu raka pęcherza (C67). Zgodnie z metodologią NFZ, pacjentów, którzy mieli udzielone minimum dwa świadczenia z takim rozpoznaniem głównym, leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej, opiece ambulatoryjnej lub w szpitalach, było w 2022 roku już ponad 58 tysięcy. Warto podkreślić, że tendencja wzrostowa liczby pacjentów uległa zahamowaniu, a wręcz odwróceniu w czasie pandemii. Szacunki po trzech kwartałach 2023 roku dostępne do analizy wskazują, że prawdopodobnie po raz pierwszy liczba pacjentów z rakiem pęcherza przekroczy w 2023 roku 60 tysięcy. O wzrastającej liczbie zachorowań świadczy także rosnąca nieustannie, z wyjątkiem pandemicznego roku 2020, liczba konsyliów wielospecjalistycznych odbywających się w związku z leczeniem pacjentów we wskazaniu raka pęcherza. W 2023 roku po raz pierwszy przekroczyła 10 tysięcy (Raport RPM 2024).

Świadczenia finansowane przez NFZ

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

Tab. 12. Liczba pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (C67) leczonych w różnych rodzajach świadczeń (Raport RPM 2024).

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

*2015-2022.

Analiza liczby świadczeń finansowanych przez NFZ we wskazaniu raka pęcherza nie wskazuje jednoznacznie, że w ostatnim okresie pacjenci mogą liczyć na lepszy dostęp i lepszą opiekę. W 2022 roku zabiegów elektroresekcji TURBT opisywanych kodem świadczenia 57.49 wykonano w całej Polsce mniej niż w latach 2018-2019. To może oznaczać, że system nie był w stanie sprawnie uporać się z długiem zdrowotnym narosłym w czasie pandemii (Raport RPM 2024).

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

Tab. 13. Wartość refundacji leków dla pacjentów z rakiem pęcherza (C67) (Raport RPM 2024).

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

Farmakoterapia w leczeniu raka pęcherza

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

Zakres leczenia chemioterapią chorych z rakiem pęcherza zwiększył się w ostatnich 5 latach bardzo nieznacznie, przy czym tutaj również odnotowano spadek liczby leczonych pacjentów w czasie pandemii. Został jednak odrobiony od roku 2021, tak że w 2022 chemioterapię (procedura ICD-9 99.25. Wstrzykniecie lub wlew chemioterapeutyku przeciwnowotworowego) otrzymało ponad 4,5 tys. osób – w porównaniu z 4,3 tys. w latach 2018-2019 (Raport RPM 2024).

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

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

2.1.6.5 Obciążenie chorobą na podstawie danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce

Zgodnie z danymi statystycznymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w 2024 r. wydano 9 576 zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji

chorobowej wynoszącej 153 341 (Portal Statystyczny ZUS). Liczba ta jest wyższa w porównaniu z poprzednimi latami (2018-2023), przy czym wartości w latach 2020-2022 mogą być zaniżone z powodu pandemii COVID-19.

Tab. 14. Absencja chorobowa pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (Portal Statystyczny ZUS).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
I kwartał 2025	39 890	2 551
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

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 ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (Portal Statystyczny ZUS).

Po wyczerpaniu możliwości wspomnianego świadczenia rehabilitacyjnego (oraz jeżeli przewidywany czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi więcej niż 12 miesięcy) ubezpieczonemu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. W 2024 r. wydano 100 orzeczeń pierwszorazowych i 17 ponownych orzeczeń rentownych. Obciążenia społeczne z powodu rozpoznania nowotworu złośliwego raka pęcherza moczowego (ICD-10 C67) zebrano w poniższej tabeli (Portal Statystyczny ZUS).

Tab. 15. Obciążenia z powodu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w 2024 r. (Portal Statystyczny ZUS).

Kategoria	Liczba, n
Orzeczenia lekarskie uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego	
- pierwszorazowe	267
- ponowne	159
Orzeczenia lekarskie o świadczenia uzupełniające	227*
Orzeczenia lekarskie rentowe	
- pierwszorazowe	235*
- ponowne	365***
Orzeczenia lekarskie o rentę socjalną	5

* w tym 47 bezterminowych; ** całkowita niezdolność do pracy 167, częściowa niezdolność do pracy 46, niezdolność do samodzielnej egzystencji 22; *** całkowita niezdolność do pracy 190, częściowa niezdolność do prac 117, niezdolność do samodzielnej egzystencji 58.

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

W opisie obciążenia chorobą (ang. *Global Durden Disease*, GBD) wykorzystano wskaźnik DALY, tj. lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*), który odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY stanowi sumę utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (ang. *Years of Life Lost*, YLL) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Years lived with disability*, YLD) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

Na podstawie danych *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) dotyczących globalnych obciążeń chorobami, w Polsce z powodu raka pęcherza moczowego utracono 100 472 lata życia skorygowane o niepełnosprawność (DALY) w 2021 r., co stanowiło 0,65% wszystkich DALY utraconych w wyniku wszystkich chorób w Polsce (IHME 2021). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2021 r. zestawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021).

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

*oszacowania własne.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

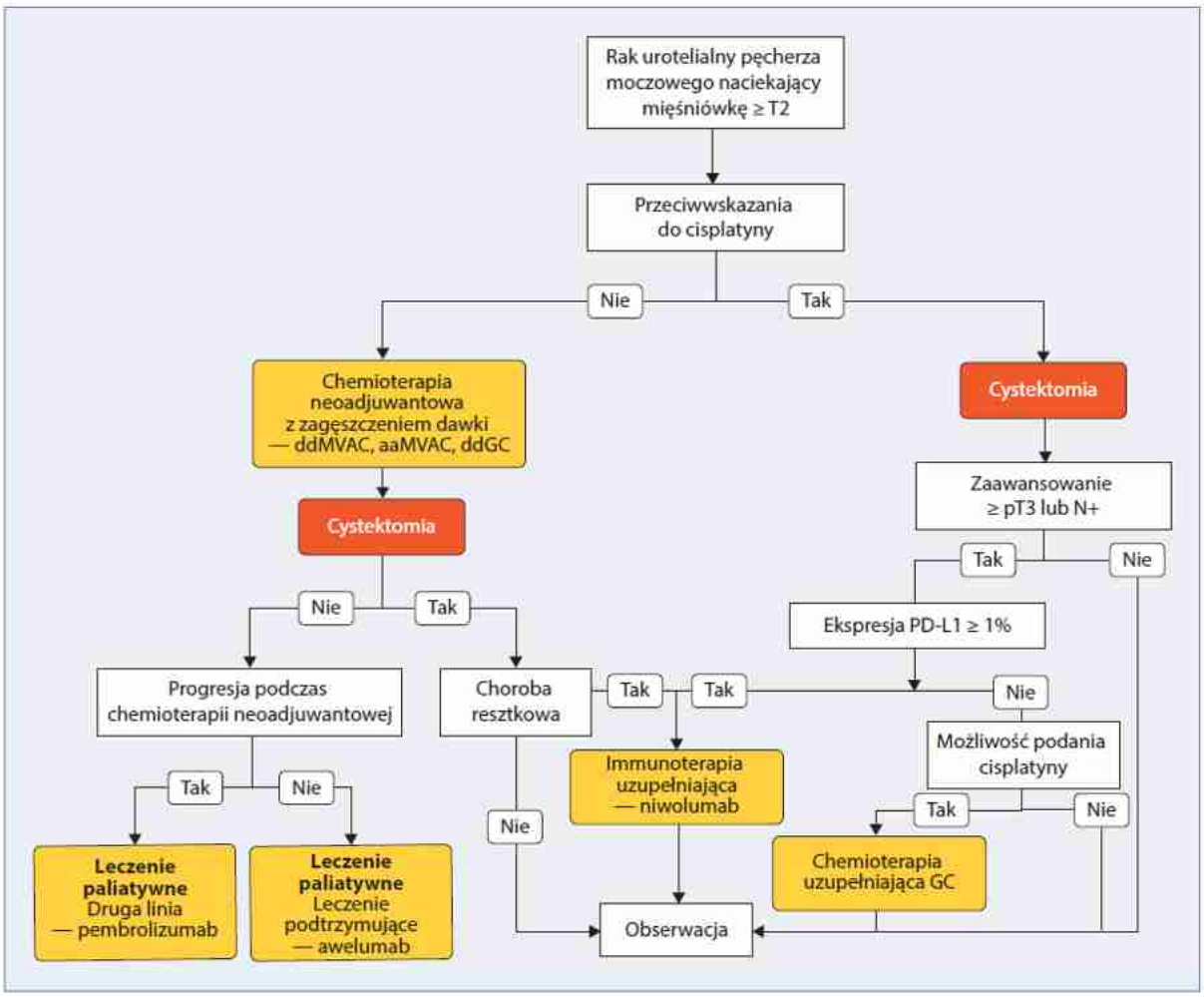
Aktualne postępowanie w raku pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową obejmuje:

1. leczenie przedoperacyjne - chemioterapia neoadjuwantowa oparta o cisplatynę (MVAC, GC) u pacjentów kwalifikujących się do podania chemioterapii;
2. leczenie operacyjne - radykalna cystektomia z limfadenektomią;
3. leczenie pooperacyjne – można rozważyć chemioterapię adjuwantową z cisplatyną (u pacjentów, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej) lub immunoterapię uzupełniającą (niwolumab).

Algorytm postępowania okołooperacyjnego u chorych na raka urotelialnego pęcherza przedstawiono na Ryc. 6.

Podsumowanie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznych dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową w zakresie leczenia przedoperacyjnego i leczenia uzupełniającego przedstawiono w rozdz. 2.1.8.

Ryc. 6. Algorytm leczenia o założeniu radykalnym u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego (PTOK 2025).



aa, dd - zagęszczenie dawki; GC - gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; MVAC - skojarzenie cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny; PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórki typu 1.

2.1.7.1 Leczenie radyklane

W przypadku guza naciekającego mięsień pęcherza nie jest możliwe leczenie oszczędzające (Raport RPM 2024). W leczeniu chorych na raka urotelialnego, naciekającego warstwę mięśniową pęcherza moczowego, **podstawowym sposobem postępowania pozostaje radykalna cystektomia z limfadenektomią.** Mimo rozległości i okaleczającego charakteru daje ona szansę na trwałe wyleczenie - tym większe, im mniej zaawansowany jest proces nowotworowy (PTOK 2025).

Cystektomia polega na wycięciu pęcherza, gruczołu krokowego, pęcherzyków nasiennych i węzłów chłonnych u mężczyzn oraz pęcherza, przydatków, cewki moczowej, macicy, węzłów chłonnych i przedniej ściany pochwy u kobiet. Integralną częścią radykalnej cystektomii jest rozszerzona limfadenektomia, czyli usunięcie węzłów chłonnych, których zajęcie przez nowotwór istotnie pogarsza rokowania chorego. Usunięcie węzłów chłonnych ma charakter leczniczy. Im więcej jest usuniętych węzłów, tym przeżycie w raku pęcherza wzrasta. Usuwa się co najmniej 15 węzłów chłonnych podczas zabiegu, choć niektórzy ze

specjalistów przyznają, że usuwają ich po 50-60, a zdarzają się pacjenci, którzy mają usunięte nawet 100 węzłów (Raport RPM 2024).

2.1.7.2 Leczenie przedoperacyjne

Chemioterapia neoadjuwantowa w nowotworach urotelialnych

W celu poprawy rokowania chorych poddawanych radykalnej cystektomii koniecznym staje się zmniejszenie wyjściowego zaawansowania choroby poprzez **zastosowanie leczenia przedoperacyjnego** (PTOK 2025).

Taki standard postępowania poprawia wyniki leczenia przede wszystkim poprzez usunięcie mikroprzerzutów i zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania się komórek rakowych podczas operacji. Celem chemioterapii jest też zmniejszenie wielkości guza i uzdatnienie narządu planowanego do wycięcia (Raport RPM 2024). Przez wiele lat w leczeniu przedoperacyjnym próbowano stosować schematy chemioterapii rutynowo wykorzystywane w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, w tym złożone z cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny (MVAC) oraz złożone z gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatyną (GK) (PTOK 2025)

W przypadku chemioterapii przedoperacyjnej niemal połowa pacjentów jest dyskwalifikowana do podania chemioterapii opartej o pochodne platyny ze względu na stan ogólny i choroby współistniejące. Przeciwwskazaniem do jej stosowania jest niezadowalająca czynność nerek mierzona stężeniem kreatyniny i tempem filtracji kłębkowej. W takiej sytuacji chemioterapia oparta na cisplatynie albo gemcytabinie stwarza ryzyko rozwoju powikłań nerkowych, które może przewyższać korzyści. Ponadto możliwość zastosowania neoadjuwantu wykluczają: niewydolność serca, neuropatia i zaburzenia słuchu (Raport RPM 2024).

Jeśli pacjent kwalifikuje się do chemioterapii opartej na cisplatynie, w ramach leczenia neoadjuwantowego powszechnie stosowane są dwa schematy leczenia: czterolekowy MVAC (tj. metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) oraz schemat dwulekowy - gemcytabiny z cisplatyną (GC) (PTOK 2025, Raport RPM 2024) na podstawie badań, w których wykazano skuteczność tych schematów w leczeniu przedoperacyjnym (Grossman 2003, Yin 2016, Anari 2018).

Istotnym zagadnieniem pozostaje optymalna liczba kursów chemioterapii neoadjuwantowej schematem ddMVAC, która we wcześniejszych, niewielkich badaniach była ograniczona do 3-4 kursów, a w badaniu GETUG/AFU V05 VESPER wynosiła 6. Niewątpliwie, podanie 6 kursów chemioterapii stanowi spore wyzwanie w przypadku leczenia chorych, często w starszym wieku i z chorobami współistniejącymi. W badaniu VESPER co najmniej 6 kursów przedoperacyjnej chemioterapii ddMVAC otrzymało 60% chorych w porównaniu z 84% w ramieniu GC (Pfister 2021). W analizie podgrup wykazano, że maksymalne korzyści z leczenia przedoperacyjnego schematem ddMVAC odnoszą chorzy, którzy otrzymali dawkę cisplatyny odpowiadającą co najmniej 4 pełnym kursom chemioterapii (≥ 270 mg/m^2) (Pfister 2023).

Chemioterapia neoadjuwantowa w rakach nieurotelialnych pęcherza

Wyniki dostępnych badań nad leczeniem przedoperacyjnym dotyczą chorych z najczęstszą postacią raka dróg moczowych - to jest z rakiem urotelialnym. Problemem pozostają chorzy z histologią inną niż rak urotelialny. Relatywnie niska częstość występowania tych

nowotworów uniemożliwia przeprowadzenie rozstrzygających badań klinicznych (PTOK 2025).

2.1.7.3 Leczenie uzupełniające

Chemioterapia uzupełniająca w raku urotelialnym pęcherza moczowego

Chorzy na raka urotelialnego pęcherza moczowego oraz UTUC, poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, wymagają pełnej diagnostyki obrazowej przed podjęciem decyzji o ewentualnym zastosowaniu leczenia uzupełniającego ze względu na wysokie ryzyko nawrotu. Mimo potencjalnej radykalności postępowania chirurgicznego, 5-letnie przeżycia w grupie chorych na raka urotelialnego pęcherza (pT4 pN+ M0), których nie poddano chemioterapii neoadjuwantowej, wynoszą 50–60%. W przypadku braku leczenia przedoperacyjnego u wszystkich chorych na raka urotelialnego należy rozważać zasadność wdrożenia leczenia uzupełniającego po wykluczeniu rozsiewu choroby [tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy] (PTOK 2025).

Od wielu lat toczy się debata dotycząca przesłanek dla rekomendowania adjuwantowej chemioterapii u chorych na raka pęcherza. Dane z randomizowanych, nierzadko ukończonych przedwcześnie, badań klinicznych dostarczają niejednoznacznych dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie adjuwantowej chemioterapii (PTOK 2025).

Zgodnie z przyjętymi kryteriami do chemioterapii adjuwantowej z cisplatyną kwalifikują się chorzy z zaawansowaniem ≥ pT3 i/lub pN1, a leczenie uzupełniające powinno się rozpocząć w okresie do 90 dni od zabiegu operacyjnego. Rekomenduje się podanie 3–4 kursów chemioterapii schematem GC, a w ramach chemioterapii uzupełniającej nie zaleca się zamiany cisplatyny na karboplatynę. Jeżeli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii z cisplatyną, to żadna inna chemioterapia uzupełniająca nie jest rekomendowana (PTOK 2025, NCCN 2025, Horwich 2019, ESMO 2022). Adjuwantowa chemioterapia powinna być rozważana, jeśli chory nie otrzymał neoadjuwantowej chemioterapii (PTOK 2025, NCCN 2025, EAU 2025).

Należy przy tym pamiętać, że decyzja odnośnie ewentualnego wdrożenia leczenia uzupełniającego powinna uwzględniać stan sprawności, spodziewany czas przeżycia, choroby współistniejące oraz preferencje pacjentów. Chorzy powinni być informowani o potencjalnych opcjach okołooperacyjnej chemioterapii, z zaznaczeniem ograniczonych dowodów w kontekście odległych korzyści ze stosowania chemioterapii adjuwantowej (PTOK 2025, ESMO 2022, EAU 2025).

Leczenie uzupełniające nietypowych nowotworów pęcherza moczowego

W przypadku chorych z inwazyjnymi rakami urotelialnymi pęcherza moczowego o mieszanej histologii (z różnicowaniem płaskonabłonkowym, gruczołowym czy sarkomatycznym), u których nie zastosowano leczenia przedoperacyjnego, należy rozważyć standardową chemioterapię uzupełniającą z cisplatyną. W przypadku czystych raków płaskonabłonkowych pęcherza moczowego zarówno neoadjuwantowa, jak i adjuwantowa chemioterapia uzupełniająca nie jest rekomendowana (PTOK 2025, NCCN 2025, Horwich 2019, EAU 2025

Uzupełniająca immunoterapia w rakach urotelialnych pęcherza moczowego

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym chorych na zaawansowane raki urotelialne, dając szansę na poprawę

rokowania przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Z tego powodu przeprowadzono kilka badań III fazy nad rolą uzupełniającej immunoterapii (atezolizumabem, niwolumabem i pembrolizumabem) u chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym (PTOK 2025).

Chorzy na raka urotelialnego pęcherza, u których po chemioterapii przedoperacyjnej stwierdza się chorobę resztkową, powinni otrzymać uzupełniającą immunoterapię niwolumabem (PTOK 2025) – zalecenie na podstawie badania CheckMate 274 (Bajorin 2021).

W przypadku chorych na raka pęcherza z pooperacyjnym stopniem zaawansowania pT3–pT4a i/lub pN+, u których nie zastosowano chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku ekspresji PD-L1 ≥ 1% można zastosować uzupełniającą immunoterapię niwolumabem, zamiast chemioterapii (PTOK 2025) - zalecenie na podstawie badania CheckMate 274 (Bajorin 2021).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową:

- wytyczne polskie:
    - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2025 r. (PTOK 2025);
- wytyczne zagraniczne:
    - *National Comprehensive Cancer Network* z 2025 r. (NCCN 2025);
    - *National Cancer Institute* z 2024 r. (NCI BC 2025);
    - *European Association of Urology* z 2025 r., dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (EAU 2025);
    - *Alberta Health Service* (AHS) z 2024 roku;
    - American Urological Association (AUA) z 2024 r. (AUA 2024);
    - *European Society for Medical Oncology* z 2022 r. (ESMO 2022).

W Tab. 17 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego. Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową, w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia okołooperacyjnego oraz rekomendacje dotyczące leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego (uzupełniającego).

Durwalumab w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym), po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci monoterapii durwalumabem został zarejestrowany w marcu 2025 r. przez FDA i lipcu 2025 r. przez EMA na podstawie badania NIAGARA opublikowanego w listopadzie 2024 r.

Większość zidentyfikowanych wytycznych klinicznych została opublikowana przed datą rejestracji ocenianego wskazania dla durwalumabu, stąd brak precyzyjnych zaleceń w wytycznych. Najnowsze wytyczne NCCN 2025 zalecają stosowanie **okołooperacyjnego leczenia durwalumabem w połączeniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną.**

Należy podkreślić, że **zalecenia dotyczące terapii okołooperacyjnej durwalumabem wg NCCN 2025 mają najwyższą jakość dowodów (kat. 1) - wyższą niż zalecenia dotyczące terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej (kat. 2A).**

Wytyczne europejskie (EAU 2025) wskazują, że okołooperacyjne leczenie durwalumabem w połączeniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną poprawia przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie całkowite w porównaniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną (na podstawie randomizowanego badania NIAGARA). W wytycznych NCI BC 2025 (Stany Zjednoczone) odniesiono się do możliwości zastosowania leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem immunoterapii i podano informację o badaniu NIAGARA.

W wytycznych klinicznych opublikowanych przed rejestracją analizowanego wskazania dla durwalumabu wskazano, że standardem postępowania w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową jest chemioterapia neoadjuwantowa z wykorzystaniem schematów skojarzonych opartych o cisplatynę. Chemioterapia adjuwantowa jest rekomendowana po radykalnej cystektomii, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również rozważenie immunoterapii w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej cystektomii (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025).

Tab. 17. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia neoadjuwantowego i leczenia adjuwantowego operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2025 (Polska)	Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego (chemioterapii neoadjuwantowej) w nowotworach urotelialnych: 1. chemioterapia przedoperacyjna jest standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (zaawansowanie ≥ T2) (I, A); 1. karboplatyna nie powinna być stosowana w leczeniu neoadjuwantowym (I, A); 2. rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat ddMVAC (I, A); 3. opcjonalne schematy leczenia przedoperacyjnego to aaMVAC oraz ddGC (II, A); 4. leczenie przedoperacyjne powinno trwać 8–12 tygodni (4–6 kursów) (I, A); 5. w przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N+) i kwalifikacji do radykalnej cystektomii leczenie przedoperacyjne należy prowadzić jak u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, z dążeniem do podania 6 kursów chemioterapii (III, B); 6. leczenie przedoperacyjne nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A); 7. chorych z rozpoznaniem rzadkich postaci raka pęcherza moczowego należy kwalifikować do postępowania leczniczego/terapeutycznego indywidualnie (III, B). Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka urotelialnego pęcherza moczowego: 1. adjuwantowa chemioterapia oparta o skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną powinna być rozważana u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego po radykalnej cystektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali oni neoadjuwantowej chemioterapii, a nie stwierdza się przeciwwskazań do podania cisplatyny (II, B); 2. u chorych na raka urotelialnego pęcherza z przeciwwskazaniami do zastosowania cisplatyny w ramach leczenia uzupełniającego nie rekomenduje się stosowania chemioterapii opartej o karboplatynę; 3. chorzy na raka urotelialnego pęcherza, u których po chemioterapii przedoperacyjnej stwierdza się chorobę resztkową, powinni otrzymać uzupełniającą immunoterapię niwolumabem. 4. u chorych na UTUC po radykalnej nefroureterektomii niepoprzedzonej chemioterapią przedoperacyjną należy zastosować adjuwantową chemioterapię w oparciu o schemat GC (ewentualnie GK) (I, A); 5. w przypadku chorych na raka pęcherza z pooperacyjnym stopniem zaawansowania pT3–pT4a i/lub pN+, u których nie zastosowano chemioterapii przedoperacyjnej, w przypadku ekspresji PD-L1 ≥ 1% można zastosować uzupełniającą immunoterapię niwolumabem, zamiast chemioterapii (II, B).
Wytyczne zagraniczne	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	Leczenie okołooperacyjne raka pęcherza moczowego: 1. zalecana jest **okołooperacyjna/kanapkowa immunoterapia (durwalumab) z neoadjuwantową chemioterapią skojarzoną opartą na cisplatynie, po której następuje radykalna cystektomia [kat. 1]** **Należy jednak podkreślić, że zalecenia dotyczące terapii okołooperacyjnej durwalumabem wg NCCN 2025 mają najwyższą jakość dowodów (kat. 1) - wyższą niż zalecenia dotyczące terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej (kat. 2A).** Leczenie neoadjuwantowe raka pęcherza moczowego: 1. zalecana jest neoadjuwantowa chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie (preferowanym schematem jest ddMVAC z czynnikiem wzrostu przez 3-6 cykli [kat. 2A], inna rekomendowana terapia to gemcytabina i cisplatyna przez 4 cykle [kat. 2A]) Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka pęcherza moczowego: 1. w sytuacji, kiedy nie stosowano leczenia neoadjuwantowego opartego o cisplatynę oraz chorzy wykazują cechę guza pT3, pT4a lub pN+, należy: • omówić chemioterapię adjuwantową opartą na cisplatynie - preferowanym schematem jest ddMVAC z czynnikiem wzrostu (3-6 cykli) [kat. 2A], inna rekomendowana terapie to gemcytabina i cisplatyna (4 cykle) [kat. 2A]; • rozważyć podanie niwolumabu lub pembrolizumabu [kat. 2A]; 2. jeśli stosowano chemioterapię neoadjuwantową opartą o cisplatynę i guz wykazuje cechę ypT2-ypT4a lub ypN+ należy rozważyć podanie niwolumabu lub pembrolizumabu [kat. 2A].
NCI BC 2025 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego: 1. podanie chemioterapii przed cystektomią (tj. chemioterapii neoadjuwantowej) może być korzystniejsze niż leczenie pooperacyjne, ponieważ obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu po chemioterapii może poprawić resekcję; utajone przerzuty można leczyć jak najwcześniej; a chemioterapia może być lepiej tolerowana; 2. obecnie dowody naukowe przemawiające za chemioterapią przedoperacyjną są znacznie silniejsze niż te przemawiające za chemioterapią pooperacyjną; 3. u pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii dodanie okołooperacyjnej immunoterapii do standardowej chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie przed radykalną cystektomią może dodatkowo poprawić przeżywalność. Randomizowane, kontrolowane badanie NIAGARA porównywało neoadjuwantowe leczenie **durwalumabem** z gemcytabiną i cisplatyną, następnie radykalną cystektomią, oraz adjuwantowe leczenie **durwalumabem** (grupa durwalumabu) z neoadjuwantowym leczeniem gemcytabiną i cisplatyną, a następnie radykalną cystektomią (grupa porównawcza). W badaniu wzięło udział 1063 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę w stadium T2 lub wyższym. Leczenie uzupełniające raka pęcherza moczowego: W licznych badaniach sprawdzano, czy chemioterapia po radykalnej cystektomii może poprawić przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i OS. Chociaż kilka badań wykazało korzyści w zakresie PFS po zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii opartej na

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	cisplatynie, badania te były zazwyczaj niewielkie i miały niską moc, a żadne z nich nie wykazało przekonującej korzyści w zakresie OS. Dostępne są dowody naukowe dla immunoterapii adjuwantowej: a. w randomizowanym, kontrolowanym badaniu CheckMate 274 porównywano niwolumab z placebo u 709 pacjentów z rakiem urotelialnym o charakterze patologicznym T3, T4 lub z przerzutami do węzłów chłonnych, którzy przeszli radykalną cystektomię. Należy zauważyć, że pacjenci biorący udział w tym badaniu otrzymywali przedoperacyjną chemioterapię opartą na cisplatynie, odmawiali pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie lub zostali uznani za niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie. b. randomizowane, kontrolowane badanie AMBASSADOR porównywało pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym z obserwacją u 702 pacjentów. Pacjenci przeszli radykalną cystektomię i mieli dodatnie marginesy, przerzuty do węzłów chłonnych oraz chorobę w stadium T2 lub wyższym (jeśli otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie) lub T3 lub wyższym (jeśli nie otrzymywali chemioterapii neoadjuwantowej).
EAU 2025 (Europa)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego:</u> 1. jeśli pacjent kwalifikuje się do chemioterapii opartej na cisplatynie, należy zaproponować neoadjuwantową chemioterapię skojarzoną opartą na cisplatynie pacjentom z rakiem pęcherza moczowego naciekającym mięśniówkę (T2-T4a, cN0 M0); brak konkretnych zaleceń odnośnie stosowanych terapii - wytyczne opisują dostępne dowody naukowe m. in. dla ddMVAC i GC; nie jest jasne, czy pacjenci z histologią inną niż urotelialna również odniosą korzyści z chemioterapii neoadjuwantowej; 2. nie należy oferować neoadjuwantowej chemioterapii skojarzonej zawierającej cisplatynę pacjentom, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie; 3. obecnie wyniki stosowania immunoterapii samodzielnie lub w połączeniu z chemioterapią są obiecujące, ale nie zostały jeszcze zatwierdzone do stosowania w praktyce rutynowej. **Wytyczne EAU 2025 wskazują jednak, że okołooperacyjne leczenie durwalumabem w połączeniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną poprawia przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie całkowite w porównaniu z neoadjuwantową gemcytabiną i cisplatyną (na podstawie randomizowanego badania NIAGARA).** <u>Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka pęcherza moczowego:</u> 1. w terapii uzupełniającej MIBC u chorych wysokiego ryzyka (z cechą pT3/4 i/lub pN+) zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej, opartej na cisplatynie, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej (ograniczone dowody naukowe); 2. zalecane jest rozważenie immunoterapii niwolumabem u wybranych pacjentów z cechą pT3/4 i/lub pN+, którzy nie mogli być leczeni chemioterapią opartą na cisplatynie bądź ją odrzucili.
AHS 2024 (Kanada)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	1. Chemioterapia neoadjuwantowa jest uważana za standard leczenia przed radykalną cystektomią u pacjentów z naciekającym mięśniówkę rakiem urotelialnym pęcherza moczowego. Może być również rozważana indywidualnie u pacjentów, u których planowane jest leczenie oszczędzające pęcherz moczowy/trimodalne 2. W miarę możliwości, chemioterapia neoadjuwantowa jest preferowana w stosunku do chemioterapii adjuwantowej. 3. Chemioterapia neoadjuwantowa powinna być terapią skojarzoną opartą na cisplatynie. Opcje obejmują cisplatynę-gemcytabinę lub intensywną dawkę MVAC. Należy zaplanować łącznie 4 cykle. Poniżej przedstawiono standardową opcję dawkowania dla każdego schematu: a. cisplatyna-gemcytabina (cykl 21-dniowy): cisplatyna 70 mg/m^2 w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m^2 w 1. i 8. dniu dniach 1 i 8 (całkowita dawka na cykl = 2500 mg/m^2); b. ddMVAC (cykl 14-dniowy): metotreksat 30 mg/m^2 w 1. dniu, cisplatyna 70 mg/m^2 w 2. dniu, winblastyna 3 mg/m^2 w 2. dniu, doksorubicyna 30 mg/m^2 w 2. dniu, plus leczenie wspomagające GCSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów); 4. Można rozważyć podanie podzielonych dawek cisplatyny (dawka cisplatyny podzielona na 2 oddzielne dni) u pacjentów, którzy są dobrymi kandydatami do chemioterapii neoadjuwantowej, ale mają klirens kreatyniny wynoszący 45-60 ml/min. 5. Pacjenci z przeciwwskazaniami do cisplatyny powinni przejść bezpośrednio do ostatecznej terapii lokoregionalnej - nie zaleca się rutynowego stosowania neoadjuwantowych terapii skojarzonych na bazie karboplatyny. 6. U pacjentów otrzymujących cisplatynę z gemcytabiną, po 2 cyklach należy wykonać tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy w celu wykluczenia progresji choroby. W przypadku progresji choroby należy przerwać chemioterapię neoadjuwantową i, jeśli to możliwe, skierować pacjenta na zabieg operacyjny. <u>Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka pęcherza moczowego:</u> 1. Chemioterapia: 1.1. należy rozważyć skierowanie do onkologa w celu rozważenia terapii adjuwantowej, jeśli nie otrzymano leczenia neoadjuwantowego. 2.1. chemioterapię adjuwantową należy rozważyć u pacjentów z wyciętym rakiem urotelialnym z chorobą pT3-T4 lub pN1-3 w preparacie chirurgicznym. 3.1. zaleca się chemioterapię adjuwantową z zastosowaniem schematu opartego na cisplatynie; u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (CrCl <60 ml/min, PS ≥ 2, niewydolność serca NYHA ≥ 3, neuropatia obwodowa ≥ stopnia 2, utrata słuchu ≥ stopnia 2) nie zaleca się chemioterapii adjuwantowej. 2. Immunoterapia: 2.1. Można rozważyć immunoterapię adjuwantową u pacjentów wysokiego ryzyka. Badanie fazy III CheckMate 274 wykazało poprawę przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z rakiem urotelialnym z chorobą naciekającą mięśniówkę wysokiego ryzyka po operacji z rocznym leczeniem adjuwantowym niwolumabem (w dawce 240 mg dożylnie co 2 tygodnie) w porównaniu z placebo. Kryteria kwalifikowalności obejmowały:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• pacjentów z ypT2-ypT4a lub ypN+ MIUC, którzy otrzymali neoadjuwantową chemioterapię cisplatyną LUB pacjentów z pT3-4a lub pN+ MIUC bez wcześniejszej neoadjuwantowej chemioterapii cisplatyną i niekwalifikujący się/odmówili przyjęcia adjuwantowej chemioterapii opartej na cisplatynie; • radykalny zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 120 dni; • status wolny od choroby w ciągu 4 tygodni od podania dawki.
AUA 2024 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego: 1. stosując podejście multidyscyplinarne, klinicyści powinni proponować pacjentom kwalifikującym się do radykalnej cystektomii chemioterapię neoadjuwantową opartą na cisplatynie przed zabiegiem; 2. najlepszy schemat leczenia i czas trwania chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie pozostają nieokreślone; Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka pęcherza moczowego: 1. pacjentom, którzy nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej na bazie cisplatyny i mają pT3-4 i/lub N+ w momencie cystektomii, należy zaproponować chemioterapię adjuwantową na bazie cisplatyny lub immunoterapię adjuwantową; 2. pacjentom, którzy otrzymali chemioterapię na bazie cisplatyny i mają pT2-4 i/lub N+ w momencie cystektomii, należy zaproponować immunoterapię adjuwantową.
ESMO 2022 (Europa)	Wytyczne dotyczące leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego: 1. w przypadku MIBC należy zastosować trzy do czterech cykli chemioterapii neoadjuwantowej opartej na cisplatynie [I, A]; badanie przekrojowe należy wykonać po chemioterapii przed radykalną cystektomią [IV, B]; 2. cisplatyna, gemcytabina lub metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna (MVAC) to najczęściej stosowane schematy chemioterapii neoadjuwantowej i mogą być zalecane [III, B]. Wytyczne dotyczące leczenia uzupełniającego raka pęcherza moczowego: 1. chorych z miejscowym/miejscowo-regionalnym rakiem pęcherza naciekającym błonę mięśniową, leczonych wcześniej chemioterapią neoadjuwantową, nie zaobserwowano istotnego wpływu stosowania terapii adjuwantowej (chemioterapii lub radioterapii); nie zidentyfikowano też jednoznacznych i opublikowanych dowodów, potwierdzających skuteczność stosowania chemioterapii adjuwantowej, opartej na cisplatynie, u chorych którzy nie przyjmowali terapii neoadjuwantowej [II, B]; 2. nie rekomenduje się stosowania chemioterapii adjuwantowej, u chorych którzy wykazują przeciwskazania do terapii cisplatyną [I, D]; 3. nie zalecane jest stosowanie atezolizumabu w leczeniu uzupełniającym. 4. wyniki dotyczące stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu adjuwantowym raka urotelialnego są niespójne [I, A], z tego względu przed wydaniem ostatecznej rekomendacji niezbędne jest wykazanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego [I, D].

Wytyczne PTOK 2025:

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

Wytyczne ESMO 2022:

I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania, charakteryzującego się dobrą jakością metodologiczną (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy przeprowadzonej na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań bez heterogeniczności; II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności; A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie rekomendowane; C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub innych negatywnych aspektów (zdarzenia niepożądane, koszty), opcjonalnie; D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych wyników, na ogół niezalecane.

Wytyczne NCCN 2025:

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

2.1.9 Niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. *unmet need*)

Chociaż w leczeniu MIBC stosuje się różne schematy leczenia, za obecny standard opieki uważa się chemioterapię neoadjuwantową na bazie cisplatyny, a następnie RC. Dwa najczęściej stosowane schematy leczenia to GC oraz ddMVAC (Stecca 2023). Jednakże chemioterapia neoadjuwantowa przed RC jest niedostatecznie wykorzystywana w praktyce klinicznej i jest szeroko dyskutowana ze względu na niewielkie korzyści w zakresie długoterminowego przeżycia, wysokie wskaźniki nawrotu/progresji choroby i obawy dotyczące toksyczności (szczególnie w przypadku ddMVAC). Jeśli chemioterapia neoadjuwantowa jest nieodpowiednia lub pacjenci ją odrzucają, może zostać zaproponowane leczenie adjuwantowe, składające się z chemioterapii opartej na cisplatynie, radioterapii lub immunoterapii. Jednak ograniczenie do pacjentów wysokiego ryzyka, którzy mają raka naciekającego mięśnie lub mają przerzuty do węzłów chłonnych po RC, pomija terapeutyczne potrzeby szerszej populacji pacjentów z MIBC (EAU 2025).

Ograniczenia związane z izolowanymi schematami leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego podkreślają konieczność stosowania immunoterapii celowanej w celu skutecznego leczenia MIBC. Na przykład, badanie w warunkach rzeczywistych wykazało, że skojarzenie chemioterapii neoadjuwantowej i immunoterapii przed RC dało najwyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi i obniżenia stopnia zaawansowania patologicznego w porównaniu z immunoterapią neoadjuwantową lub chemioterapią u pacjentów z MIBC (Hu 2022). Ponadto, kilka badań oceniających immunoterapię adjuwantową w raku urotelialnym naciekającym mięśniówkę przyniosło korzystne wyniki (Bajorin 2021, Apolo 2025). W związku z tym, immunoterapia i nowe terapie celowane, które mogą potencjalnie wydłużyć przeżycie, są badane w warunkach okołooperacyjnych w leczeniu MIBC. Należy podkreślić, że **durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, dla której udowodniono skuteczność kliniczną (w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń i przeżycia całkowitego) w leczeniu okołooperacyjnym, a co za tym idzie może przynieść realną zmianę dla pacjentów z MIBC.**

Znaczne obciążenie chorobą u pacjentów z MIBC można przypisać wielu czynnikom, na które obecne metody leczenia nie są w wystarczającym stopniu ukierunkowane. Należą do nich wysoki wskaźnik nawrotów i progresji, niski wskaźnik przeżywalności, znaczne koszty opieki zdrowotnej związane z leczeniem działań niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) oraz negatywny wpływ na jakość życia (HRQoL). Istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba interwencji o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i ukierunkowanym mechanizmie działania, które mogłyby zmniejszyć nawrót/progresję choroby oraz wydłużyć czas przeżycia bez zdarzeń (EFS) i OS bez negatywnego wpływu na HRQoL.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet*.

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.

Szczegółowe dane dotyczące durwalumabu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka durwalumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące durwalumabu.

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

Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml: • 1 fiolka 10 ml, 05000456031493, • 1 fiolka 2,4 ml, 05000456031486.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciało - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03.
Substancja czynna	durwalumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące raka pęcherza moczowego	Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.
Wnioskowane wskazanie	Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową.
Dawkowanie	Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową to 1 500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, a następnie w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli po operacji. Czas trwania leczenia w fazie leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Czas trwania leczenia w fazie leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 8 cykli po operacji.

	W przypadku podawania leku Imfinzi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Imfinzi jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnej przez 1 godzinę. Gdy Imfinzi jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt Imfinzi przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Imfinzi®.

Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. Numery pozwoleń do dopuszczenie do obrotu: EU/1/18/1322/001-2.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapia produktem leczniczym Imfinzi podawanym jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK. Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu

	pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). Rak dróg żółciowych (RDŻ) Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) Produkt leczniczy Imfinzi w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Rak endometrium Produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: • produktem Imfinzi w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) • produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR). Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC) Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC).
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1 769 pacjentów uczestniczących w 5 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN i NIAGARA). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (41,7%), niedokrwistość (40,8%), nudności (40,1%), uczucie zmęczenia (39,6%), zaparcia (29,7%), zmniejszone łaknienie (22,2%), małopłytkowość (21,5%), łysienie (19,7%), wysypka (19,7%), biegunka (18,2%), wymioty (16,8%), ból brzucha (16,7%), neuropatia obwodowa (16,3%), leukopenia (14,8%), gorączka (14,0%), świąd (13,0%), niedoczynność tarczycy (11,9%), ból stawów (11,5%), kaszel/kaszel mokry (11,0%), i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,7%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (13,7%), małopłytkowość (6,9%), leukopenia (4,5%), uczucie zmęczenia (2,8%), zapalenie płuc (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 6,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: wysypka (0,7%), zapalenie płuc (0,7%) i uczucie zmęczenia (0,6%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 29,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (12,6%), małopłytkowość (4,5%), niedokrwistość (3,9%) i leukopenia (2,1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią (N=1 769). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na

podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Tab. 20. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie płuc[b,c], zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej[d]
Niezbyt często	Kandydoza jamy ustnej, grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość, leukopenia[e], neutropenia[f], małopłytkowość[g]
Często	Gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Pancytopenia[c]
Rzadko	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy[k]
Często	Nadczynność tarczycy[l]
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, zapalenie tarczycy[m]
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Neuropatia obwodowa[n]
Niezbyt często	Miastenia
Rzadko	Zapalenie mózgu[p]
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego[c]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych[c,t], dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc[c]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha[u], zaparcia, nudności, wymioty
Często	Zapalenie jamy ustnej[v], zapalenie jelita grubego[w]
Niezbyt często	Zapalenie trzustki[x]
Rzadko	Celiakia[q], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej[y]
Często	Zapalenie wątroby[c,z]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często	Wysypka[aa], łysienie, świąd
Często	Zapalenie skóry
Niezbyt często	Pemfigoid[cc], nocne poty, łuszczyca
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Artralgia
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym[ee], zapalenie mięśni[dd]
Rzadko	Polimialgia reumatyczna[gg]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerekh[h]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka, uczucie zmęczenia[ii]
Często	obrzęk tkanek obwodowych[jj]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często	Reakcja związana z infuzją[kk]

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durwalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym. a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. b obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida*, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumonie* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*. c obejmuje przypadki śmiertelne. d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba. e obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek. f obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych. g obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi. k obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi. l obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi. m obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy. n obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i czuciową neuropatię obwodową. p obejmuje zapalenie mózgu, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie mózgu q zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu. t obejmuje zapalenie płuc i chorobę płuc o podłożu immunologicznym. u obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku. v obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej. w obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego, zapalenie jelita grubego i cienkiego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie odbytnicy. x obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki i zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym. y obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz. z obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i cytolizę wątrobową. aa obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę. cc obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często. dd obejmuje zapalenie mięśni i rabdomiolizę. ee obejmuje autoimmunologiczne zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, poliartretyzm i reumatoidalne zapalenie stawów. gg nieobserwowane w puli pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią lub w zbiorze danych dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI i olaparybem, ale obserwowane w innych badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę AstraZeneca. ii obejmuje uczucie zmęczenia i astenię. jj obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych. kk obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce

Leczenie neoadjuwantowe durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, a następnie leczenie adjuwantowe durwalumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r (Obwieszczenie MZ), produkt leczniczy Imfinzi® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1218.0, Durwalumab" w 3 programach lekowych:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)";
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)";
- B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)".

3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji dla durwalumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)".

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla durwalumabu finansowanego w ramach istniejącej grupy limitowej 1218.0, Durwalumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS), którego szczegóły opisano w rozdz. 3.2.3.

Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie (0,00 PLN)
Grupa limitowa	1218.0, Durwalumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	tak

Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Durwalumab (Imfinzi®) jest stosowany w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym), po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci monoterapii durwalumabem.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji do programu lekowego: 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 0-2 według kryteriów ECOG dla erdafitynibu) lub 0-1 według kryteriów ECOG dla pozostałych leków w programie; 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 przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii durwalumabem:</u> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (MIBC), o histologii urotelialnej lub mieszanej. 2) stopień zaawansowania klinicznego nowotworu T2-T4aN0/1M0. 3) potwierdzenie możliwości przeprowadzenia zabiegu radykalnej cystektomii 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego (chemioterapia i/lub immunoterapia w leczeniu MIBC), przy czym dozwolone jest wcześniejsze miejscowe (dopęcherzowe) stosowanie chemioterapii i/lub immunoterapii na etapie NMIBC (rak pęcherza moczowego nienaciekający warstwy mięśniowej). 5) czynność nerek (eGFR) ≥ 40 ml/min.

	6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem: cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa, jakiejkolwiek przewlekłej choroby skóry niewymagającej ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego.
Określenie czasu leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) leczenie trwa 4 cykle, po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci 8 cykli monoterapii durwalumabem.
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, pembrolizumabem, enfortumabem wedotyny, erdafitynibem lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, durwalumabem; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii niwolumabem i durwalumabem w leczeniu uzupełniającym; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla erdafitynibu) lub do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla pozostałych leków w programie); 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	Dawka durwalumabu: 1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, co 3 tygodnie przez 4 cykle przed radykalną cystektomią, a następnie w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii przez 8 cykli po radykalnej cystektomii.
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;

	7) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy - dotyczy terapii awelumabem; 8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) - dotyczy terapii awelumabem, niwolumabem, pembrolizumabem oraz durwalumabem; 9) oznaczenie stężenia glukozy; 10) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 11) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 13) TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; 14) RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 15) TK lub MRI mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów); 16) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 17) elektrokardiogram (EKG); 18) pomiar ciśnienia tętniczego Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1.
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. W przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią podczas leczenia neoadjuwantowego, badania wykonuje się przed każdym podaniem chemioterapii, a podczas leczenia adjuwantowego durwalumabem w monoterapii nie rzadziej niż co 12 tygodni.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	1) TK lub MRI odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Wskaźniki efektywności terapii: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;

	2) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu - dotyczy terapii niwolumabem w leczeniu uzupełaniającym i durwalumabem; 3) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) tj. progresja choroby uniemożliwiająca wykonanie radykalnej cystektomii, nawrót po radykalnej cystektomii, odsunięcie w czasie oczekiwanej daty operacji (u pacjentów, którzy nie przeszli RC), zgon z jakiejkolwiek przyczyny - dotyczy terapii durwalumabem; 4) zdarzenia niepożądane.
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
Inne	-

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla durwalumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)".

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla durwalumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1218.0, Durwalumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

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

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

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu durwalumabu (Imfinzi®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol 10 ml) [redacted]

[redacted]

Tab. 23. Cena leku Imfinzi® - wariant bez RSS [redacted]

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Imfinzi, 50 mg/ml, 10 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[redacted]

Tab. 24. Cena leku Imfinzi® (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Imfinzi, 50 mg/ml, 10 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2019 roku do dnia 12 sierpnia 2025 r., produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) był oceniany przez AOTMiT 8 razy (5 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego, 2 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – RDTL i 1 raz w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej – TLK). Żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyły raka pęcherza moczowego.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego substancjami innymi niż durwalumab

Od 2016 roku Agencja oceniła 11 wniosków dotyczących leczenia raka pęcherza moczowego (głównie raka urotelialnego, w tym raka urotelialnego pęcherza moczowego) preparatami innymi niż durwalumab (durwalumab). Cztery wnioski dotyczyły pembrolizumabu (Keytruda®), cztery wnioski niwolumabu (Opdivo®), jeden enfortumabu wedotyny (Padcev®), jeden awelumabu (Bavencio®) i jeden erdafitynibu (Balversa®). Większość wniosków

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

dotyczyła leczenia zaawansowanego (przerzutowego) raka pęcherza moczowej. Tylko jeden wniosek (dla niwolumabu) dotyczył leczenia adjuwantowego MIBC.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania leczenia raka pęcherza moczowego preparatami innymi niż durwalumab przedstawiono w Tab. 25.

Enfortumab wedotyny (Padcev®) w 2023 roku znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności, opublikowanej przez Ministra Zdrowia, więc nie podlegał ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (MZ 2023). Od listopada 2023 r. jest finansowany w ramach Funduszu Medycznego w programie lekowym B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)" 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).

Tab. 25 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego (w tym raka urotelialnego) preparatami innymi niż durwalumab (Imfinzi®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Enfortumab wedotyny (Padcev®)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku Rekomendacja nr 97/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Padcev (enfortumabum vedotini), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487447, • Padcev (enfortumabum vedotini), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg, 1 fiolka proszku, GTIN 05909991487430, w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że ze względu na bardzo wysoki wpływ na budżet płatnika zasadnym jest zdecydowane pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez określenie maksymalnych wydatków płatnika. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: • wskazanie zespołu koordynującego ds. monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii w ramach programu lekowego, • dodanie przy kwalifikacji oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (leczenie może zwiększać ryzyko hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej),	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), pod warunkiem zastosowania dodatkowego mechanizmu podziału ryzyka polegającego na zabezpieczeniu całkowitych wydatków płatnika publicznego (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. Uzasadnienie rekomendacji Przedmiotem oceny jest włączenie produktu leczniczego Padcev (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem do programu lekowego B.141.FM w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65-C68), wcześniej niepoddanych leczeniu. Aktualnie w analizowanym wskazaniu finansowana jest chemioterapia, a od 1 lipca 2025 r. również chemioimmunoterapia z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV) jako preferowaną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT KEYNOTE-A39 / EV-302, które wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) oraz

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		• monitorowanie pacjentów pod kątem reakcji skórnych przez cały okres leczenia, celem przeciwdziałania poważnym powikłaniom ww. reakcji, jak np. zespół Stevensa-Johnsona (SJS) czy toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Uzasadnienie: Główne argumenty decyzji: • Wykazane w badaniach korzyści kliniczne wynikające ze stosowania P+EV w ocenianym wskazaniu; • Postępowanie zgodne z rekomendacjami dotyczącymi leczenia raka urotelialnego; • Pozytywne rekomendacje refundacyjne HAS 2024, CDA-AMC 2021, PBAC 2024, G-Ba 2025i Medicinrådet 2024; • Istotny wzrost wydatków płatnika publicznego.	przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych P+EV w porównaniu z chemioterapią. Mediana OS wyniosła 33,8 miesiąca w ramieniu P+EV vs 15,9 miesiąca w ramieniu CHT, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.
Erdafitynib (Balversa®)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2025 z dnia 5 maja 2025 roku Rekomendacja nr 55/2025 z dnia 8 maja 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125863; • Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 5 mg, 28 szt., GTIN: 05413868125757; • Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 84 szt., GTIN: 05413868125771; • Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 3 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125870; • Balversa (erdafitinibum), tabletki powlekane, 4 mg, 56 szt., GTIN: 05413868125764,	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Balversa, erdafitinibum w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, po pogłębieniu zaproponowanego RSS poprzez obniżenie ceny do poziomu pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej oraz wprowadzeniu mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami minimalnego scenariusza analizy wpływu na budżet. Uzasadnienie rekomendacji Ocena dotyczy objęcia refundacją erdafitynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów (ECOG 0-2) z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)". Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: • brak jednoznacznych wyników badań naukowych potwierdzających skuteczność terapii; • niewystarczające dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania; • brak danych dotyczących powszechnej dostępności badań genetycznych (FGFR3); • brak jednoznacznych danych dotyczących wielkości populacji docelowej, co uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów dla płatnika publicznego.	urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PDL1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. Wytyczne we wnioskowanym wskazaniu w leczeniu II linii po niepowodzeniu terapii opartej na platynie zalecają enfortumab wedotyny, natomiast erdafitynib rekomendowany jest u pacjentów z mutacją FGFR3 po chemio- i immunoterapii. Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie randomizowanego badania THOR, w którym erdafitynib (ERDA) wykazał istotnie statystycznie dłuższy całkowity czas przeżycia (OS), czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z chemioterapią (CTH). Wyniki badania THOR w zakresie bezpieczeństwa wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym prowadzących do redukcji dawki lub czasowego wstrzymania terapii. Jednocześnie w grupie ERDA odnotowano niższe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Ponadto dla porównania erdafitynibu z enfortumabem wedotyny we wnioskowanej populacji przedstawiono wyniki pośredniego porównania przeprowadzonego metodą MAIC - Van Sanden 2024. Wyniki MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania ERDA vs EV zarówno w zakresie oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa.
Pembrolizumab (Keytruda®)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
89/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku Rekomendacja nr 96/2025 z dnia 25 lipca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		(pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, GTIN 05901549325126, w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że ze względu na bardzo wysoki wpływ na budżet płatnika zasadnym jest zdecydowane pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka poprzez określenie maksymalnych wydatków płatnika. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: wskazane jest doprecyzowanie kryteriów włączenia do programu lekowego i jednoznacznego stosowania enfortumabu wedotyny; • proponowane dodanie przy kwalifikacji do leczenia oznaczenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ponieważ pacjenci z wynikiem HbA1c ≥8% nie byli dopuszczani do terapii P+EV; • należy rozważyć monitorowanie pacjentów pod kątem reakcji skórnych przez cały okres leczenia celem przeciwdziałania poważnym powikłaniom ww. reakcji, jak np. zespół Stevensa-Johnsona (SJS) czy toksycznej nekrolizy naskórka (TEN); • sugeruje się powołanie zespołu monitorującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanych technologii w ramach programu lekowego (którego nie wskazano w treści projektu). Uzasadnienie: Główne argumenty decyzji:	programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), pod warunkiem obniżenia ceny pozwalającej na uzyskanie efektywności kosztowej oraz zastosowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. Uzasadnienie rekomendacji: Ocena dotyczy włączenia produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) do programu lekowego B.141.FM w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), uprzednio nieleczonych. Obecnie w Polsce w tym wskazaniu finansowana jest chemioterapia (CHT), a od 1 lipca 2025 r. również chemioimmunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Zgodnie z wytycznymi, preferowaną terapią I rzutu w zaawansowanym raku urotelialnym jest skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV). W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT KEYNOTE-A39 / EV-302, które wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych P+EV w porównaniu z chemioterapią. Mediana OS wyniosła 33,8 miesiąca w ramieniu P+EV vs 15,9 miesiąca w ramieniu CHT, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		• Potwierdzona w badaniu RCT przewaga skuteczności klinicznej nad komparatorami; • Leczenie zalecane w aktualnych wytycznych towarzystw naukowych (PTOK 2024, EAU 2025a/EAU 2025b oraz ESMO 2024, CUA-GUMOC 2024 NCCN 2025.1); • Pozytywne rekomendacje refundacyjne HAS 2024, CDA-AMC 2021, PBAC 2024, G-Ba 2025 i Medicinrådet 2024. • Istotny wzrost wydatków płatnika publicznego.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku Rekomendacja nr 12/2025 z dnia 31 stycznia 2025 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne włączenie do programu lekowego pacjentów w klasie czynnościowej ECOG 2. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Główne argumenty decyzji: • większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z komparatorami potwierdzona w RCT;	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), po spełnieniu dodatkowego warunku objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-045 pembrolizumab wykazał wyraźną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu do chemioterapii (mediana przeżycia wynosiła PEMB 10,1 miesiąca vs CT 7,2 miesiąca dla okresu obserwacji 62,9 miesiąca). Analiza jakości życia wskazała, że pacjenci leczeni PEMB utrzymywali stabilność stanu zdrowia, natomiast w grupie chemioterapii odnotowano pogorszenie wyników.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		• pozytywne warunkowe (SMC 2018, CADTH 2018, NCPE 2019) oraz pozytywne (PHARMAC 2019, HAS 2018, PBAC 2018) rekomendacje refundacyjne; • jednoznacznie pozytywne opinie ekspertów klinicznych; • akceptowalne koszty dla budżetu (terapia jest kosztowo użyteczna); brak danych na skuteczność w klasie czynnościowej ECOG 2.	Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w przeżyciu wolnym od progresji. Dodatkowo porównanie leczenia pembrolizumabem z chemioterapią wykazało korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem. Wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej są zróżnicowane. Badanie Dang 2022 wykazało medianę przeżycia, tj. 7,3 miesiąca (78 pacjentów) oraz zadowalający wskaźnik odpowiedzi obiektywnej wynoszący 35,9%. Z kolei w badaniu Swami 2021, które porównywało pembrolizumab (196 pacjentów) z innymi terapiami (tj. atezolizumabem [299 pacjentów] i niwolumabem [114 pacjentów]), nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym. Natomiast badanie Rizzo 2024 wykazało, że pacjenci z ECOG 0-1 uzyskali znacząco lepsze wyniki, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do pacjentów z gorszym stanem ogólnym (ECOG 2).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r. Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)" pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.	charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związanie m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r. Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). Uzasadnienie opinii: Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.
Awelumab (Bavencio®)			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 r. Rekomendacja nr 12/2022 z dnia 4 lutego 2022 r.	Rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do […]. Uzasadnienie: W odnalezionym badaniu JAVELIN Bladder 100 wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji. Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Bavencio, Avelumabum, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)", z poziomem odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie, *[…]* na dotychczas zaproponowanych warunkach finansowych. Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki niezaślepionego badania klinicznego z randomizacją JAVELIN Bladder 100, w którym skuteczność awelumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (AWE+BSC) była porównywana ze stosowaniem samego BSC. W ramieniu interwencji zaobserwowano wyższą medianę przeżycia całkowitego (OS) o 7,1 miesiąca względem komparatora (21,4 vs 14,3 miesiąca). Odnotowano również różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Mediana PFS, w populacji ITT w ocenie przez zaślepioną, niezależną komisję w ramieniu AWE+BSC była wyższa o 1,7 miesiąca niż w ramieniu BSC. W subpopulacji z dodatnim statusem PD-L1 w ramieniu AWE+BSC mediana PFS wyniosła 5,7 vs 2,1 miesiąca w ramieniu BSC 2,1. W analizie subpopulacji z ujemnym statusem PD-L1 mediany PFS wyniosły odpowiednio 3,0 miesiące i 1,9 miesiąca. Należy jednak wskazać, że w porównaniu AWE+BSC względem BSC zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym AEs ogółem (98% vs 78%) oraz AEs w stopniu nasilenia ≥3 (47% vs 25%).
Niwolumab (Opdivo®)			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2025 z dnia 5 maja 2025 roku Rekomendacja nr 54/2025 z dnia 6 maja 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rak urotelialny (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518; • Opdivo (nivolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501; w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)". Uzasadnienie: Główne argumenty decyzji: • brak badań potwierdzających praktyczną skuteczność kliniczną; • brak badań klinicznych uwzględniających jako komparator leczenie podtrzymujące awelumabem; • analiza kliniczna nie odzwierciedla w pełni populacji pacjentów, którzy będą mogli być leczeni niwolumabem (rak gruczołu krokowego); • znaczący wzrost wydatków płatnika.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (nivolumabum) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)" po spełnieniu dodatkowego warunku objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, polegającego na pogłębieniu instrumentu dzielenia ryzyka w taki sposób, żeby osiągnięta została efektywność kosztowa. Uzasadnienie: Ocena dotyczy włączenia produktu leczniczego Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną do programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. Oceniana technologia jest zalecana w wytycznych postępowania klinicznego jako alternatywa u pacjentów niemających dostępu do leczenia enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem. Obecnie w Polsce w PL B.141 finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami awelumab (w pierwszej linii leczenia jako leczenie podtrzymujące), niwolumab w leczeniu uzupełniającym oraz enfortumab wedotyny w monoterapii (EV), w drugiej lub trzeciej linii leczenia. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie CheckMate 901, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia niwolumabu z cisplatyną i gemcytabiną (NIVO-CT) względem gemcytabiny z cisplatyną (GC), a także 3 opracowania wtórne: Di Civita

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			2024, Monteiro 2024 i Maiorano 2024. Zgodnie z wynikami badania CheckMate 901 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść NIVO-CT vs GC dla punktów końcowych: dłuższe przeżycie całkowite, dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej zmiany jakości życia. Na podstawie badania CheckMate 901, analiza bezpieczeństwa wskazała, że u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIVO-CT w porównaniu z grupą GC wystąpiły: zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥3 stopnia nasilenia; zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ≥3 stopnia nasilenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych. Wyniki opracowań wtórnych były spójne z wynikami badania CheckMate 901. Ograniczeniem analizy klinicznej jest przede wszystkim brak badań odzwierciadlających w pełni praktykę kliniczną w Polsce w odniesieniu do możliwości zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2023 z dnia 5 czerwca 2023 r.	Rak urotelialny naciekający mięśniówkę (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego B.141 „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)", pod warunkiem ograniczenia wskazania do populacji

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja nr 61/2023 z dnia 12 czerwca 2023 r.		Uzasadnienie: W ramach analizy włączono 1 badanie RCT CheckMate 274, w którym wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko nawrotu choroby (o 45%) w grupie NIVO w porównaniu z PLC. Odsetek osób, które przeżyły i były wolne od choroby po 6 m-ch, wynosił 74,5% w grupie NIVO i 55,7% w grupie PLC, natomiast po 12 m-ch odsetek ten wyniósł odpowiednio: 67% oraz 46%.	pacjentów ze stopniem zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+, u których zastosowano neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatynie, weryfikacji efektywności praktycznej oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i zabezpieczenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. Uzasadnienie: Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie niwolumabu w uzupełniającym leczeniu raka urotelialnego, w subpopulacji z PD-L1≥ 1%, jest skuteczniejsze niż placebo w zakresie ryzyka nawrotu choroby (HR=0,53 [95%CI: 0,38; 0,75], p<0,05). Analiza kliniczna opiera się na jednym badaniu randomizowanym CheckMate 274, którego czas okresu obserwacji w momencie odcięcia danych nie był wystarczający do uzyskania dojrzałych wyników dotyczących wpływu niwolumabu na przeżycie całkowite. W odniesieniu do oceny bezpieczeństwa leczenie niwolumabem wiązało się z istotnie wyższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem i stopnia ≥3 związanych z leczeniem). W związku z niepewnym efektem zdrowotnym zasadnym jest zawężenie populacji docelowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r Opinia nr 98/2020 z dnia 26 sierpnia 2020 r.	Rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67) w ramach RDTL	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:c67) Uzasadnienie: Efektywność kliniczna I bezpieczeństwo wnioskowanej technologii oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: Tafuri 2020 I Zhang 2020. Mediana przeżycia	Stanowisko: Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10:C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie:

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		całkowitego w grupie stosującej niwolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0*2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił 19,6-24,4 (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2 (atezolizumab). Ponadto zdaniem CHMP, relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego, u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest pozytywna.	Wyniki przeglądów systematycznych wskazują na podobną efektywność kliniczną I bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów (pembrolizumab, atezolizumab). Wyniki badan włączonych do opracowań Tafuri 2020 oraz Zhand 2020 wskazują, że pacjenci stosujący niwolumab osiągają przeżycie całkowite wynoszące od 8,7 do 9,7 miesiąca (mediana). Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła w badaniach dla niwolumabu od 2,0-2,8 miesiąca. Populacja włączona do badan byłą szersza niż wnioskowana I uwzględniała pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów stanowili pacjenci z urotelialnym BC.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r.	Nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny, w ramach program lekowego. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli terapią opartą na pochodnych platyny.	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)". <u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy skuteczności klinicznej niwolumabu przedstawiono wyniki porównania pośredniego względem paklitakselu (komparator główny) wykorzystując model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną. Do porównania pośredniego włączono badania jednoramienne, przedstawiając wyniki dla 3 miesięcznych okresów. Różnica mediany przeżycia całkowitego wynosiła natomiast 1,5-1,7 miesiąca. Natomiast w zakresie przeżycia wolnego od progresji

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			choroby różnica mediany tego okresu pomiędzy technologiami wynosiła 1,3-2,1 miesiąca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza niż paklitaksel. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że modelowanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia oparte było o wyniki analizy klinicznej, która charakteryzowała się licznymi ograniczeniami. Ponadto podkreślić należy, iż niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie była efektywna kosztowo. Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu w opinii Prezesa Agencji objęcie refundacją wnioskowanego produkty nie znajduje uzasadnienia.

[...] fragment zażółcony.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenia adjuwantowego durwalumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 08.12.2025 r.):

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Walia – http://awttc.nhs.wales;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/;
- Australia – http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au/;
- Nowa Zelandia – https://www.pharmac.govt.nz/;
- Kanada – https://www.cda-amc.ca/;
- Szwecja – http://www.sbu.se/en/;
- Norwegia – https://www.fhi.no/en/.
- Dania – https://medicinraadet.dk/.

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla analizowanej interwencji w leczeniu operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	W toku
SMC 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	W toku
AWTTC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
NCPE 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	W toku
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	W toku
IQWIG 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	IQWIG wskazuje na dodatkową korzyść u pacjentów stosujących

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		leczenie okołooperacyjne durwalumabem w porównaniu do schematu leczenia obejmującego leczenie neoadjuwantowe cisplatyną w skojarzeniu z gemcytabiną, a następnie radykalną cystektomię oraz: obserwację lub niwolumab (wyłącznie dla pacjentów z ekspresją PD-L1≥1% i wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji).
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CDA-AMC 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	CDA-AMC **rekomenduje** leczenie okołooperacyjne durwalumabem w analizowanym wskazaniu.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI (NYE 2025)	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	Norweska Agencja **rekomenduje** finansowanie leczenia okołooperacyjnego durwalumabu w analizowanym wskazaniu.
Medicinrådet 2025	rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)	W toku

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

W Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) z poziomem odpłatności bezpłatnie, we wskazaniu: C67 (rak pęcherza moczowego) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- gemcytabina;
- ifosfamid;
- irynotekan;
- karboplatyna;

- metotreksat;
- paklitaksel;
- winkrystyna;
- winorelbina;
- temozolomid (u dzieci do 18. roku życia).

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

- awelumabem, stosowanym w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny;
- niwolumabem, stosowanym w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% i z wysoki</lm ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0;
- niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, stosowanym w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- pembrolizumabem, stosowanym w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
- enfortumabem wedotyny, stosowanym w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1);
- erdafitynibem, stosowanym w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu raka pęcherza moczowego wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.2.

4 Komparatory

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

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC).

Należy zaznaczyć, że oceniana interwencja jest okołooperacyjnym schematem leczenia, w związku z czym technologie alternatywne również należy rozpatrywać w kontekście schematów leczenia, nie zaś pojedynczych cząsteczek.

Wytyczne praktyki klinicznej

Większość wytycznych praktyki klinicznej (poza NCCN 2025) została opublikowana przed datą rejestracji ocenianego wskazania dla durwalumabu (Imfinzi) w EMA, stąd odnalezione rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025) wskazują, że standardem postępowania w leczeniu operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC) jest chemioterapia neoadjuwantowa z wykorzystaniem schematów skojarzonych opartych o cisplatynę (schemat MVAC [metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyną] z zagęszczeniem dawki, tj. ddMVAC oraz schemat GC [gemcytabina, cisplatyna]).

Chemioterapia adjuwantowa jest rekomendowana po radykalnej cystektomii, o ile nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają również leczenie uzupełniające niwolumabem (PTOK 2025, EAU 2025, NCCN 2025) lub pembrolizumabem (NCCN 2025).

Terapie kontrolne w badaniach klinicznych

W badaniu NIAGARA potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumabu w monoterapii w leczeniu uzupełniającym po radykalnej cystektomii w porównaniu do samej chemioterapii neoadjuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną.

Terapie refundowane w Polsce

Gemcytabina, cisplatyna, metotreksat i doksorubicyna są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) i są wydawane pacjentowi bezpłatnie (Obwieszczenie MZ). Winblastyna stosowana w ramach schematu ddMVAC **nie jest finansowana** ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii, ale może być finansowana w ramach świadczeń szpitalnych finansowanych w ramach JGP.

Niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 (Obwieszczenie MZ). Leczenie uzupełniające pembrolizumabem po radyklanej cystektomii raka pęcherza moczowego naciskającego warstwę mięśniową po nie jest finansowane w Polsce.

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej jako komparatory dla okołooperacyjnego durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie durwalumabu w leczeniu uzupełniającym w analizowanym wskazaniu wybrano:

- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego;
- chemioterapię opartą na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii.

Analizowana interwencja jest terapią okołooperacyjną i składa się z leczenia neoadjuwantowego (durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną) oraz leczenia adjuwantowego (durwalumab w monoterapii). Biorąc pod uwagę dodanie chemioterapii do immunoterapii w fazie leczenia neoadjuwantowego wnioskowana populacja dotyczy pacjentów kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego (w tym do leczenia chemioterapią neoadjuwantową). W związku z powyższym brak leczenia neoadjuwantowego nie stanowi opcji alternatywnej dla analizowanej populacji. Jednocześnie zastosowanie chemioterapii w leczeniu adjuwantowym zalecane w przypadku braku leczenia neoadjuwantowego również nie dotyczy analizowanej populacji i nie stanowi opcji alternatywnej.

Obecnie w Polsce w ramach chemioterapii opartej o związki platyny stosuje się dwa schematy: GC i ddMVAC. Schemat ddMVAC jest schematem charakteryzującym się dużą toksycznością, w związku z czym w praktyce stosuje się 3-4 cykle, zamiast pełnych 6 cykli, [redacted] Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęto, że w ramach aktualnej praktyki klinicznej stosowane są 4 cykle schematu ddMVAC (zamiast pełnych 6 cykli) i taki schemat uwzględniono w analizach.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. gemcytabiny, cisplatyny, metotreksatu, doksorubicyny (stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w skojarzeniu) i niwolumabu.

4.2 Charakterystyka gemcytabiny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Gemsol (Gemsol ChPL).[3]

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - gemcytabina.

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

[3] Wg raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2025 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Gemsol była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną gemcytabina (największy udział w ramach grupy limitowej).

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

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny gemcytabiny.

Tab. 28. Status rejestracyjny gemcytabiny.

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

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

bd - brak danych

4.2.2 Przeciwskazania

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

4.2.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki tak duże, jak 5700 mg/m^2 pc. Były podawane w 30-minutowej infuzji co dwa tygodnie z zachowaniem możliwego do zaakceptowania nasilenia działań toksycznych. W przypadku podejrzewania przedawkowania należy kontrolować, czy pacjent ma właściwą liczbę krwinek i w razie konieczności zastosować leczenie podtrzymujące.

4.2.4 Działania niepożądane

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

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

Dane z badań klinicznych

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

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

Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia
Częstość nieznana	posocznica

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	leukopenia (neutropenia 3. Stopnia u 19,3%; 4. Stopnia u 6%) Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zwykle lekkie do umiarkowanego i dotyczy przeważnie granulocytów małopłytkowość, niedokrwistość
Często	gorączka neutropeniczna
Bardzo rzadko	trombocytoza, mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, bezsenność, senność
Niezbyt często	udar naczyniowy mózgu
Bardzo rzadko	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe), niewydolność serca
Rzadko	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	niedociśnienie tętnicze, kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel
Bardzo rzadko	zespół przesiąkania włośniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność, zazwyczaj lekka i szybko ustępuje bez leczenia
Często	kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często	śródmiąższowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli - zazwyczaj lekki i przemijający, ale może wymagać leczenia pozajelitowego
Rzadko	obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności
Często	biegunka, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcie
Bardzo rzadko	niedokrwienne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT i AlAT) i fosfatazy zasadowej
Często	zwiększone stężenie bilirubiny
Niezbyt często	ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon
Rzadko	zwiększona aktywność γ-glutamylotransferazy (GGT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	alergiczna wysypka skórna, często ze świądem, łysienie
Często	świąd, pocenie się
Rzadko	ciężkie reakcje skórne, w tym zmiany złuszczające i pęcherzowe, owrzodzenie, powstawanie pęcherzyków i owrzodzeń, złuszczanie naskórka

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo rzadko	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Częstość nieznana	rzekome zapalenie tkanki łącznej, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	krwiomocz, łagodny białkomocz
Niezbyt często	niewydolność nerek, zespół hemolityczno-nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	objawy grypopodobne - do najczęściej opisywanych należą: gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i jadłowstręt. Opisywano również kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, pocenie się i trudności ze snem; obrzęki/obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęk zazwyczaj przemija po przerwaniu leczenia
Często	gorączka, osłabienie, dreszcze
Rzadko	reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie lekkie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Rzadko	uszkodzenia popromienne, nawrót objawów popromiennych

Leczenie skojarzone raka pęcherz moczowego

Tab. 30. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. u pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną (N=200).

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

4.3 Charakterystyka cisplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Cisplatin-Ebewe (Cisplatin-Ebewe ChPL).[4]

[4] Wg raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2025 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml. Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 10 ml, 05909990958481; • 1 fiol. 20 ml, 05909990958498; • 1 fiol. 50 ml, 05909990958504; • 1 fiol. 100 ml, 05909990958535.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m^2 pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylnej przez 6 do 8 godzin.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyny.

4.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 32. Status rejestracyjny cisplatyny

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

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

bd – brak danych

4.3.2 Przeciwskazania

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

4.3.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

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

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

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

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

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

4.3.4 Działania niepożądane

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

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

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

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

Tab. 33. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	posocznica
Częstość nieznana	zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[1]	
Bardzo często	niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	ostra białaczka[2]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hiponatremia
Niezbyt często	hipomagnezemia
Rzadko	hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	odwodnienie, hipokaliemia[3], hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego[4]	
Rzadko	drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)[5]
Częstość nieznana	incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka[6]	
Częstość nieznana	niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika[7]	
Niezbyt często	ototoksyczność
Częstość nieznana	szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (©. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze[8]
Bardzo rzadko	zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe[9]	
Często	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka[10]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych[11]	
Częstość nieznana	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

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

1. U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów (<1,5 x 109/l u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni (<50 x 109/l u <10% pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia. 2. Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta. 3. Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów. 4. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia). 5. Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas. 6. Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia. 7. Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce 50 mg/m^2 pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu. 8. Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego mogą wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii. 9. Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były wiązane z chemioterapią zawierającą cisplatynę. 10. Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. I 4. Godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu. 11. Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej (20 - < 50 mg/m^2). Podanie pojedynczej dużej dawki (50-120 mg/m^2) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny 50 mg/m^2. Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynnikami sprzyjającymi nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

4.4 Charakterystyka metotreksatu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące metotreksatu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Methotrexat-Ebewe (Methotrexat-Ebewe ChPL).[5]

Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - metotreksat.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Methotrexat-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml. Produkt Methotrexat-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 5 fiol. 5 ml; 05909990042647; • 1 fiol. 50 ml; 05909990333936; • 1 fiol. 10 ml; 05909990615742; • 1 fiol. 5 ml; 05909990640638.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01.
Substancja czynna	metotreksat
Dawkowanie	Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu i pełną świadomość ryzyka związanego z leczeniem metotreksatem. Dawkowanie oparte jest na masie ciała lub powierzchni ciała pacjenta, z wyjątkiem podania dokanałowego, gdzie maksymalna zalecana dawka wynosi 15 mg, a zalecane maksymalne stężenie 5 mg/ml. W przypadku obniżenia wartości parametrów hematologicznych, zaburzeń wątroby lub nerek dawki należy zmniejszyć. Duże dawki (większe niż 100 mg) podawane są zwykle we wlewie dożylnym przez okres nie dłuższy niż 24 godziny. Część dawki można podać jako wstępne szybkie wstrzyknięcie.
Droga podania	Metotreksat może być podawany domięśniowo, dożylnie (bolus lub wlew), dokanałowo i dotętniczo.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych, zwanych antymetabolitami. Działa głównie w okresie fazy S cyklu komórkowego, przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, zapobiegając redukcji dihydrofolianu do tetrahydrofolianu, koniecznemu etapowi w procesie syntezy DNA i podziału komórkowego. Tkanki szybko proliferujące, jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit czy komórki pęcherza moczowego, są zwykle bardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeśli proliferacja komórek w tkance nowotworowej jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.

[5] Wg raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2025 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Methotrexat-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną metotreksat (największy udział w ramach grupy limitowej).

	Proliferacja komórek naskórka u chorych na łuszczycę jest znacznie większa niż u osób zdrowych; objaw ten jest podstawą do stosowania metotreksatu w ciężkich postaciach łuszczycy

4.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny metotreksatu

Tab. 35. Status rejestracyjny metotreksatu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1994 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.12.2012 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr R/3339.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	1. Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, nieziarniczy chłoniak złośliwy (ang. *Non-Hodgkin's Lymphoma*, NHL), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości. 2. Oporna na inne leczenie łuszczyca.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria

bd – brak danych

4.4.2 Przeciwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na metotreksat lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Uszkodzenie wątroby (spowodowane nadużywaniem alkoholu lub inne przewlekłe choroby wątroby).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) dla małych dawek metotreksatu (< 100 mg/m^2 pc.).
- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) dla średnich i dużych dawek metotreksatu (>100 mg/m^2 pc.).
- Zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii).
- Ciężkie i (lub) czynne ostre zakażenia.
- Zaburzenia czynności układu odpornościowego.
- Nadużywanie alkoholu.
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.

- Karmienie piersią.
- Ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych).

4.4.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Jak wskazuje doświadczenie z okresu po wprowadzeniu do obrotu, przedawkowanie metotreksatu występuje zazwyczaj po podaniu drogą doustną, ale może wystąpić również po podaniu dożylnym, domięśniowym lub dokanałowym. Przedawkowanie po podaniu doustnym wystąpiło u pacjentów, którzy nieumyślnie przyjęli tygodniową dawkę w ciągu jednego dnia (w całości lub podzieloną na kilka dawek pojedynczych). Notowano przypadki przedawkowania, w tym śmiertelne, w wyniku omyłkowego przyjmowania doustnie metotreksatu codziennie zamiast raz na tydzień. W tych przypadkach często zgłaszanymi objawami były reakcje hematologiczne i żołądkowo-jelitowe, przede wszystkim: leukocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, pancytopenia, neutropenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, owrzodzenie oraz krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności, ale opisano również przypadki zakończone zgonem. Stwierdzono wówczas posocznicę, wstrząs septyczny, niewydolność nerek i niedokrwistość aplastyczną.

Po podaniu dokanałowym występują ogólne objawy ze strony OUN, z takimi objawami, jak ból głowy, nudności, wymioty, napady drgawek lub kurcze mięśni oraz ostra toksyczna encefalopatia. U niektórych pacjentów po przedawkowaniu nie wystąpiły objawy toksyczności, ale opisano również przypadki zakończone zgonem oraz związane z nimi powstawanie wgłobienia mózgu na skutek zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego i ostrej toksycznej encefalopatii.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Do celów zapobiegania wystąpieniu i do leczenia toksycznych działań niepożądanych dostępny jest folinian wapnia, jako specyficzna odtrutka.

a) Zapobieganie. Po podaniu metotreksatu w dawce od 100 mg/m^2 pc. należy podać folinian wapnia. Informacje dotyczące dawki i czasu stosowania folinianu wapnia, jako odtrutki, opisane są w fachowej literaturze.

b) Leczenie. Leczenie objawów zatrucia na skutek terapii metotreksatem w małej dawce (dawka pojedyncza <100 mg/m^2 pc.), które można przypisać niedoborowi kwasu tetrahydrofoliowego: niezwłocznie 6-12 mg folinianu wapnia dożylnie lub domięśniowo, a następnie kilkakrotnie (co najmniej 4 razy) ta sama dawka w odstępie 3 do 6 godzin.

Informacje o intensywnym leczeniu ratunkowym folinianem wapnia w razie opóźnionego wydalania metotreksatu podczas terapii średnio-dużą i dużą dawką dostępne są w fachowej literaturze.

Skuteczność folinianu wapnia zmniejsza się wraz z wydłużeniem odstępu między podaniem metotreksatu a podaniem folinianu wapnia. W celu określenia optymalnej dawki i czasu

podawania folinianu wapnia konieczne jest monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy.

W razie znacznego przedawkowania może być konieczne nawodnienie pacjenta i alkalizacja moczu w celu zapobiegania wytrąceniu metotreksatu i (lub) jego metabolitów w kanalikach nerkowych.

Jeśli przyczyną zatrucia jest znacząco opóźniona eliminacja metotreksatu (duże stężenie w surowicy!), np. w wyniku ostrej niewydolności nerek, można rozważyć zastosowanie hemodializy i (lub) hemoperfuzji. Ani standardowa hemodializa, ani dializa otrzewnowa nie zwiększają eliminacji metotreksatu. Skuteczne usunięcie metotreksatu uzyskuje się stosując intensywną, przerywaną hemodializę wysokoprzepływową.

Przypadkowe przedawkowanie metotreksatu podawanego dokanałowo może wymagać zastosowania silnych środków o działaniu ogólnoustrojowym: podawanie folinianu wapnia ogólne - nie dokanałowe!, zakwaszenie moczu, szybki drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego i perfuzji komorowo-przedsionkowej.

Konieczne może być zastosowanie innych środków wspomagających leczenie. U pacjentów z łuszczycą podanie kwasu foliowego lub folinowego może zmniejszyć toksyczność metotreksatu (objawy żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wypadanie włosów i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych), patrz punkt 4.5. Przed zastosowaniem produktów leczniczych zawierających kwas foliowy zaleca się skontrolowanie stężenia witaminy B_{12}, gdyż kwas foliowy może maskować jej niedobór, zwłaszcza u pacjentów w wieku powyżej 50 lat.

4.4.4 Działania niepożądane

Występowanie i nasilenie działań niepożądanych mają zazwyczaj związek z wielkością dawki, sposobem podawania metotreksatu i czasem trwania leczenia. Ponieważ ciężkie działania niepożądane mogą występować nawet po podaniu małych dawek metotreksatu i na dowolnym etapie leczenia, podczas leczenia konieczne jest regularne monitorowanie stanu pacjenta w krótkich odstępach czasu. Większość działań niepożądanych jest odwracalna, jeśli zostaną wcześnie rozpoznane. Jednak niektóre ciężkie, wymienione niżej działania niepożądane, mogą w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do nagłego zgonu.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, należy w razie konieczności zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie metotreksatu i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Leczenie metotreksatem można wznowić wyłącznie z zachowaniem ostrożności, po dokonaniu wnikliwej oceny konieczności dalszego leczenia oraz ze świadomością możliwego nawrotu działań toksycznych.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są zazwyczaj działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę metotreksatu. Ich nasilenie zależy od zastosowanej dawki, sposobu stosowania i czasu trwania leczenia. Zapalenie błon śluzowych występuje po około 3 do 7 dniach od podania metotreksatu, a leukopenia i małopłytkowość po upływie od 4 do 14 dni. Zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych są na ogół odwracalne i u pacjentów, u których nie stwierdza się zaburzeń mechanizmów eliminacji, ustępują w ciągu 14 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są małopłytkowość, leukopenia, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, kaszel, utrata apetytu, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin po podaniu metotreksatu), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i zwiększone stężenie bilirubiny, łysienie, zmniejszony klirens kreatyniny, zmęczenie i złe samopoczucie.

Pierwszym objawem działania toksycznego jest zazwyczaj wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Po podaniu domięśniowym mogą wystąpić działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (odczucie pieczenia) lub uszkodzenie (powstawanie ropnia jałowego, uszkodzenie tkanki tłuszczowej).

Podanie podskórne metotreksatu jest dobrze tolerowane. Obserwowano tylko łagodne reakcje skórne, zmniejszające się w trakcie leczenia.

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

Tab. 36. Działania niepożądane (wg MedDRA) występujące podczas stosowania metotreksatu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła
Często	półpasiec
Niezbyt często	zakażenia oportunistyczne (które mogą w niektórych przypadkach prowadzić do zgonu)
Rzadko	posocznica (w tym przypadki zakończone zgonem)
Bardzo rzadko	zapalenie wątroby wywołane przez wirusa opryszczki zwykłej, kryptokokoza, histoplazmoza, zakażenia wywołane wirusem cytomegalii (m.in. zapalenie płuc), rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, nokardioza, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*
Częstość nieznana	zapalenie płuc, uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B, zaostrzenie wirusowego zapalenia wątroby typu C
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często	chłoniak złośliwy
Bardzo rzadko	zespół rozpadu guza
Częstość nieznana	rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	małopłytkowość, leukopenia
Często	niedokrwistość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza
Rzadko	niedokrwistość megaloblastyczna
Bardzo rzadko	niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, neutropenia, limfadenopatia (częściowo odwracalna), zaburzenia limfoproliferacyjne (częściowo odwracalne)

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Chłoniak i zaburzenia limfoproliferacyjne: notowano pojedyncze przypadki chłoniaka i innych zaburzeń limfoproliferacyjnych, które w kilku przypadkach ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metotreksatem. Pierwszymi objawami powikłań zagrażających życiu mogą być: gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, silne wyczerpanie, krwawienie z nosa i krwotok skórny. Jeśli liczba krwinek znacząco się zmniejszy, stosowanie metotreksatu należy niezwłocznie przerwać.	
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	reakcje alergiczne aż do wstrząsu anafilaktycznego, zahamowanie czynności układu odpornościowego
Bardzo rzadko	hipogammaglobulinemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	depresja
Rzadko	zmiany nastroju, przemijające zaburzenia postrzegania
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Często	senność, parestezje lub niedoczulica*
Niezbyt często	niedowład połowiczy, splątanie, napady drgawek, encefalopatia/leukoencefalopatia
Rzadko	niedowład, zaburzenia mowy, w tym dyzartria i afazja, mielopatia (po podaniu dolędźwiowym)
Bardzo rzadko	miastenia i ból w kończynach, zaburzenia smaku (metaliczny posmak), ostre jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem oponowym; objawy zapalenia opon mózgowordzeniowych bez zakażenia (porażenie, wymioty), zaburzenia nerwów czaszkowych
Częstość nieznana	neurotoksyczność, zlepne zapalenie pajęczynówki, porażenie poprzeczne, stupor, ataksja, otępienie, zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego
Dożylne podanie metotreksatu może również prowadzić do ostrego zapalenia mózgu i ostrej encefalopatii prowadzącej do zgonu.	
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie spojówek
Rzadko	zaburzenia widzenia (również ciężkie), zakrzepica naczyń siatkówki (również ciężka)
Bardzo rzadko	obrzęk okołooczodołowy, zapalenie brzegów powiek, łzawienie na skutek niedostatecznego odprowadzania filmu łzowego i światłowstręt, przemijająca ślepota, utrata wzroku
Częstość nieznana	retinopatia
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	zapalenie osierdzia, tamponada osierdzia, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	zapalenie naczyń krwionośnych, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych
Rzadko	niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zakrzepica tętnic i naczyń mózgu, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich)

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	kaszel
Często	powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych, mogące prowadzić do zgonu, niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem Po podaniu doustnym i dokanałowym zgłaszano również ostry obrzęk płuc.
Niezbyt często	zwłóknienie płuc, wysięk płucny
Rzadko	zapalenie gardła; zatrzymanie oddechu, zatorowość płucna
Bardzo rzadko	przewlekła obturacyjna choroba płuc, reakcje przypominające astmę oskrzelową z kaszlem, dusznością i zmianami patologicznymi w badaniach czynności płuc
Częstość nieznana	ból w klatce piersiowej, niedotlenienie, krwawienie pęcherzykowe (notowane podczas stosowania metotreksatu w leczeniu chorób reumatologicznych i w powiązanych wskazaniach)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	utrata apetytu, biegunka (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu), ból brzucha, nudności, wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zwłaszcza w ciągu pierwszych 24-48 godzin od podania metotreksatu)
Niezbyt często	owrzodzenie błony śluzowej żołądka i jelit, krwotoki, zapalenie trzustki
Rzadko	zapalenie jelit, zapalenie dziąseł, smoliste stolce
Bardzo rzadko	krwawe wymioty
Częstość nieznana	niezakaźne zapalenie otrzewnej, perforacja jelita, zapalenie języka, ostre rozdęcie okrężnicy
Jeśli wystąpi biegunka lub owrzodzenie w obrębie jamy ustnej i gardła, konieczne może być przerwanie leczenia ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego lub krwotocznego zapalenia jelit.	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny
Niezbyt często	toksyczne działanie na wątrobę, stłuszczenie wątroby, przewlekłe zwłóknienie i marskość wątroby, zmniejszenie stężenia albumin w surowicy
Rzadko	ostre zapalenie wątroby
Bardzo rzadko	ostra martwica wątroby, ostre zwyrodnienie wątroby, niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	łysienie
Często	wysypka, rumień, świąd, wrażliwość na światło, owrzodzenie skóry
Niezbyt często	ciężkie objawy toksyczności: opryszczkopodobne wykwity na skórze, wykwity na skórze, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), pokrzywka, zwiększona pigmentacja skóry, guzki pometotreksatowe, zaburzenia gojenia się ran, bolesność zmian łuszczycowych, reakcje nadwrażliwości na światło
Rzadko	trądzik, wybroczyny, rumień wielopostaciowy, rumieniowe wysypki skórne, nasilenie zmian pigmentacyjnych paznokci, oddzielanie się płytki paznokciowej
Bardzo rzadko	czyraczność, teleangiektazje, ostra zanokcica

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Częstość nieznana	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie skóry, łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)
Zmiany łuszczycowe mogą się nasilić po jednoczesnej ekspozycji na światło ultrafioletowe. Stosowanie metotreksatu może być przyczyną nawrotu zapalenia skóry i poparzenia skóry spowodowanego przez napromienianie (tzw. reakcje przypomnienia).	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	bóle stawów, bóle mięśni, osteoporoza
Rzadko	złamania z przeciążenia
Częstość nieznana	martwica kości, martwica kości szczęki (w przebiegu zaburzeń limfoproliferacyjnych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	zmniejszony klirens kreatyniny
Niezbyt często	nefropatia, niewydolność nerek, zapalenie i owrzodzenie pęcherza moczowego (może przebiegać z krwiomoczem), zaburzenia oddawania moczu, bolesne oddawanie moczu, skąpomocz, bezmocz
Rzadko	hiperurykemia, zwiększone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy, azotemia
Bardzo rzadko	krwiomocz, białkomocz
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Niezbyt często	wady wrodzone u płodu
Rzadko	poronienie
Bardzo rzadko	śmierć płodu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	zapalenie i owrzodzenie pochwy
Rzadko	przemijająca oligospermia, przemijające zaburzenia miesiączkowania
Bardzo rzadko	zaburzenia oogenezy/spermatogenezy, niepłodność, zaburzenia cyklu miesiączkowego, utrata libido, impotencja, upławy, ginekomastia
Częstość nieznana	zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, złe samopoczucie
Niezbyt często	gorączka
Bardzo rzadko	dreszcze
Częstość nieznana	martwica w miejscu podania, obrzęk

*Występujące bardzo rzadko w przypadku stosowania małych dawek metotreksatu.

4.5 Charakterystyka doksorubicyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące doksorubicyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu

Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Doxorubicin-Ebewe® (Doxorubicin-Ebewe ChPL).[6]

Tab. 37. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - doksorubicyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml. Produkt Doxorubicin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: • 1 fiol. 5 ml; 05909990429011; • 1 fiol. 25 ml; 05909990429028; • 1 fiol. 50 ml; 05909990614837; • 1 fiol. 100 ml; 05909990614844.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne; kod ATC: L01DB01.
Substancja czynna	doksorubicyna
Dawkowanie	Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii. Zalecana dawka w monoterapii Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 - 75 mg/m2 pc. w infuzji dożylnej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m2 pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Leczenie skojarzone Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.
Droga podania	Doksorubicynę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 - 5 minut albo w infuzji dożylnej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (m/v), roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Wstrzyknięcie leku w bolusie powoduje wystąpienie większego szczytowego stężenia leku w osoczu krwi, co prawdopodobnie ma większe działanie kardiotoksyczne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję. Ważną przyczyną niepowodzeń w leczeniu doksorubicyną i innymi antracyklinami jest rozwój oporności. W celu przezwyciężenia oporności komórek na doksorubicynę rozważano stosowanie antagonistów wapnia, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym punktem uchwytu jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny kanał wapniowy i

[6] Wg raportu refundacyjnego za styczeń-lipiec 2025 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji produktów Doxorubicin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną doksorubicyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

	może nasilać wychwyt komórkowy doksorubicyny. Wykazano z zastosowaniem trzech linii komórek raka trzustki, że werapamil nasila działania cytotoksyczne doksorubicyny in vitro. W badaniach na zwierzętach skojarzone stosowanie doksorubicyny i werapamilu wiązało się z ciężkim działaniem toksycznym.

4.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny doksorubicyny.

Tab. 38. Status rejestracyjny doksorubicyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.03.2013 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: nr 4290.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Doksorubicyna jest stosowana w następujących wskazaniach: • mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej; • ziarnica złośliwa; • chłoniaki nieziarnicze; • ostra białaczka limfoblastyczna; • ostra białaczka szpikowa; • rak tarczycy; • rak piersi; • rak jajnika; • rak pęcherza moczowego; • rak drobnokomórkowy płuc; • neuroblastoma. Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria

bd – brak danych

4.5.2 Przeciwskazania

Doksorubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na doksorubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (w tym u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień);

- z zaburzeniami serca w wywiadzie (niestabilną dławicą piersiową, postępującą niewydolnością serca, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniami przewodzenia, ostrą zapalną kardiopatią, kardiomiopatią lub u pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy);
- z ciężkim uszkodzeniem wątroby;
- którzy podczas uprzedniej terapii antracyklinami (np. epirubicyną, idarubicyną lub daunorubicyną) otrzymali odpowiednią maksymalną dawkę skumulowaną;
- z ostrymi zakażeniami;
- z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej;
- w okresie ciąży i karmienia piersią.

Przeciwwskazane jest stosowanie leku dopęcherzowo u pacjentów:

- ze zwężeniem cewki moczowej, u których nie można wprowadzić cewnika;
- z inwazyjnymi guzami, które naciekają ścianę pęcherza moczowego (powyżej stopnia T1);
- z zakażeniem dróg moczowych i zapaleniem pęcherza moczowego;
- z krwiomoczem.

4.5.3 Przedawkowanie

Bardzo duże dawki pojedyncze powodują w ciągu 24 godzin niewydolność mięśnia sercowego (włącznie ze stenokardią, dławicą piersiową i zawałem mięśnia sercowego), w ciągu 10-14 dni znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (zwłaszcza leukopenię i małopłytkowość) oraz toksyczne działanie na przewód pokarmowy (głównie zapalenie błon śluzowych).

W razie wystąpienia niewydolności mięśnia sercowego należy przerwać stosowanie doksorubicyny.

W przypadku stwierdzenia znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego należy wdrożyć standardowe postępowanie, jak przetoczenie krwi, podanie antybiotyku i w razie konieczności, umieszczenie pacjenta w jałowym otoczeniu.

Prawdopodobnie objawy przedawkowania stanowiłyby nasiloną postać działania farmakologicznego. Opisywano przypadki zgonów po podaniu dawki jednorazowej 250 mg i 500 mg doksorubicyny. Przewlekłe zatrucie doksorubicyną (dawka skumulowana >550 mg/m^2 pc.) zwiększa ryzyko kardiomiopatii i może prowadzić do niewydolności serca, którą należy leczyć w sposób standardowy. Opóźniona niewydolność serca może wystąpić w okresie do 6 miesięcy po przedawkowaniu.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie postępowanie, takie jak podanie glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych.

Doksorubicyny nie można usunąć metodą dializy.

Nie jest znana specyficzna odtrutka na doksorubicynę.

4.5.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane doksorubicyny wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością. Częstość działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane doksorubicyny są najczęściej odwracalne. Działaniami toksycznymi ograniczającymi wielkość dawki są: upośledzenie czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoksyczne.

Doksorubicyna może nasilać działanie toksyczne radioterapii i innych leków stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych (streptozocyna, metotreksat, cyklofosfamid).

Tab. 39. Działania niepożądane (wg MedDRA) występujące podczas stosowania doksorubicyny.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia
Często	posocznica
Niezbyt często	wstrząs septyczny
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często	ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedotlenienie lub martwica tkanek, gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	wtórna białaczka szpikowa
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy powiek i języka z zaburzeniami oddychania
Bardzo rzadko	anafilaksja
Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie spojówek
Częstość nieznana	zapalenie rogówki, łzawienie
Zaburzenia serca	
Często	działanie kardiotoksyczne, np. kardiomiopatia, tachykardia zatokowa, tachyarytmia, bradykardia, zastoinowa niewydolność serca
Niezbyt często	komorowe zaburzenia serca, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, kołatanie serca, niewydolność serca, zatrzymanie akcji serca, blok prawej odnogi pęczka Hisa
Rzadko	blok przedsionkowo-komorowy, sinica, zaburzenia przewodnictwa
Bardzo rzadko	blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa
Zaburzenia naczyniowe	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często	zakrzepowe zapalenie żył
Często	zapalenie żył, krwotok
Niezbyt często	zakrzepica
Bardzo rzadko	wstrząs
Częstość nieznana	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	zaburzenia oddychania, obrzęk błony śluzowej nosa, przyspieszenie oddechu, duszność, popromienne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności i (lub) wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, biegunka
Często	zapalenie błony śluzowej przełyku, ból brzucha lub odczucie pieczenia
Niezbyt często	krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, martwicze zapalenie jelita grubego (czasami z ciężkim zakażeniem, jeśli doksorubicyna podawana jest jednocześnie z cytarabiną)
Bardzo rzadko	nadżerki, odbarwienie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	działanie hepatotoksyczne, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	miejscowe działanie toksyczne, oddzielanie się paznokci od łożyska, osutka, rumień, nadwrażliwość na światło, łysienie
Często	świąd, nadwrażliwość napromienianego obszaru („reakcje przypomnienia"), hiperpigmentacja skóry i paznokci, pokrzywka
Bardzo rzadko	rumień kończynowy
Częstość nieznana	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko	uogólniona miastenia
Częstość nieznana	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	po podaniu dopęcherzowym: zapalenie pęcherza moczowego z bolesnym oddawaniem moczu, częstomocz, krwiomocz, wielomocz, oddawanie moczu w nocy, parcie na mocz, martwica, skurcze pęcherza moczowego i cewki moczowej
Częstość nieznana	czerwone zabarwienie moczu 1 do 2 dni po podaniu doksorubicyny, ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	brak miesiączki, oligospermia, brak nasienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	gorączka, osłabienie, dreszcze
Często	reakcja w miejscu podania
Bardzo rzadko	złe samopoczucie i (lub) osłabienie
Częstość nieznana	stwardnienie żył
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często	bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała (obserwowane u kobiet z wczesnym rakiem piersi otrzymujących leczenie wspomagające doksorubicyną w ramach badania NSABP B-15)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Bardzo rzadko	wtórne nowotwory jamy ustnej

4.6 Charakterystyka niwolumabu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (Opdivo ChPL).

Tab. 40. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - niwolumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Opdivo®, koncentrat do sporządzani roztworów do infuzji, 10 mg/ml Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach*: • 1 fiol. 4 ml, 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001; • 1 fiol. 10 ml, 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002; • 1 fiol. 24 ml, 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003 ; • 1 fiol. 10 ml, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/004.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.
Substancja czynna	niwolumab
Dawkowanie	Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. <u>Ocena ekspresji</u> Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem. <u>Niwolumab w monoterapii</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Opdivo w przypadku raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (MIUC, leczenie uzupełniające) wynosi 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie lub 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie. Leczenie produktem Opdivo w monoterapii należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to

	określone dla wskazania). W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym Opdivo wynosi 12 miesięcy.
Droga podania	Produkt leczniczy Opdivo jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm. Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.

4.6.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny niwolumabu.

Tab. 41. Status rejestracyjny niwolumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czerniak OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka

	(nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Leczenie uzupełniające czerniaka OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Leczenie neoadiuwantowe NDRP Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadiuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1%. Leczenie neoadiuwantowe i adjuwantowe NDRP Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadiuwantowe, a następnie Opdivo w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1%. Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM) Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. Rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL) Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.

	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN) Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. Rak urotelialny Opdivo w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie uzupełniające raka urotelialnego Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach: • pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; • leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie. Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC) Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%. Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

	Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer*, OC lub GEJC) Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej. Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) lub przełyku Opdivo w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5. Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia

bd - brak danych

4.6.2 Przeciwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.6.3 Przedawkowanie

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

4.6.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla niwolumabu w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4646), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 10%) były: uczucie zmęczenia (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), biegunka (26%), wysypka (24%), kaszel (22%), nudności (22%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (17%), ból stawów (17%), zaparcie (16%),

duszność (16%), ból brzucha (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), gorączka (13%), ból głowy (13%), niedokrwistość (13%) i wymioty (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 4646). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 42. Działanie niepożądane niwolumabu w monoterapii.

Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc[a], zapalenie oskrzeli
Rzadko	aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	limfocytopenia[b], niedokrwistość[b,i], leukopenia[b], neutropenia[a,b], małopłytkowość [b]
Niezbyt często	eozynofilia
Częstość nieznana	limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym (w tym zespół uwalniania cytokin), nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	sarkoidoza
Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego[f]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy[j], niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, cukrzyca
Rzadko	kwasica ketonowa, niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia[b]
Często	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, hipoglikemia[b]
Niezbyt często	kwasica metaboliczna

Częstość	Działania niepożądane
Częstość nieznana	zespół rozpadu guza[g]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	ból głowy
Często	neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Rzadko	zespół Guillaina-Barrégo, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu[a,k], zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana	zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Częstość nieznana	zespół Vogta-Koyanagi-Harady[f]
Zaburzenia serca	
Często	częstoskurcz, migotanie przedsionków
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego[a], zaburzenia osierdzia[h], arytmia (w tym arytmia komorowa)
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	duszność[a], kaszel
Często	zapalenie płuc[a], wysięk opłucnowy
Niezbyt często	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego[a], zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka
Rzadko	wrzód dwunastnicy, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby, zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka[c], świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, trądzik różowaty, rumień wielopostaciowy, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka[a,d], zespół Stevensa-Johnsona[a]
Częstość nieznana	liszaj twardzinowy[g], inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna

Częstość	Działania niepożądane
Rzadko	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe)[a], rabdomioliza[a,d]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)[a]
Rzadko	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka
Często	ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk[l]
Badania diagnostyczne[b]	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, hiponatremia, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności lipazy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hiperkalcemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipernatremia, hipermagnezemia

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli. nie mogą być w pełni przypisane niwolumabowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej. a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych. b Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid. d Zgłoszone także z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono, biorąc pod uwagę pełny program. e Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle mięśni międzyżebrowych, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa. f Zdarzenie po wprowadzeniu do obrotu. g Zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. h Zaburzenia osierdzia to złożony termin, który obejmuje zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, tamponadę serca i zespół Dresslera. i Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość z niedoboru żelaza, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. j Obejmuje niewydolność nadnerczy, ostrą niewydolność kory nadnerczy i wtórną niewydolność kory nadnerczy. k Obejmuje zapalenie mózgu i limbiczne zapalenie mózgu. l Obrzęk jest terminem złożonym, który obejmuje obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy, obrzmienie obwodowe i obrzmienie.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

Standardem leczenia raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC) pozostaje radykalna cystektomia z neoadjuwantową chemioterapią opartą na cisplatynie u pacjentów kwalifikujących się do terapii. **Jednak uzyskanie wartości całkowitego przeżycia (OS) może zająć ponad pięć lat.** Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*) jest częstym pośrednim punktem końcowym w neoadjuwantowych/okołooperacyjnych badaniach onkologicznych, umożliwiając **przyspieszoną ocenę leczenia w oczekiwaniu na wyniki OS.** Ponadto EFS może być preferowany, gdy badacz chce, aby punkt końcowy odzwierciedlał leczenie pierwotne, a nie kolejne terapie stosowane w przypadku niepowodzenia leczenia badanym lekiem lub nawrotu choroby (Sternberg 2024).

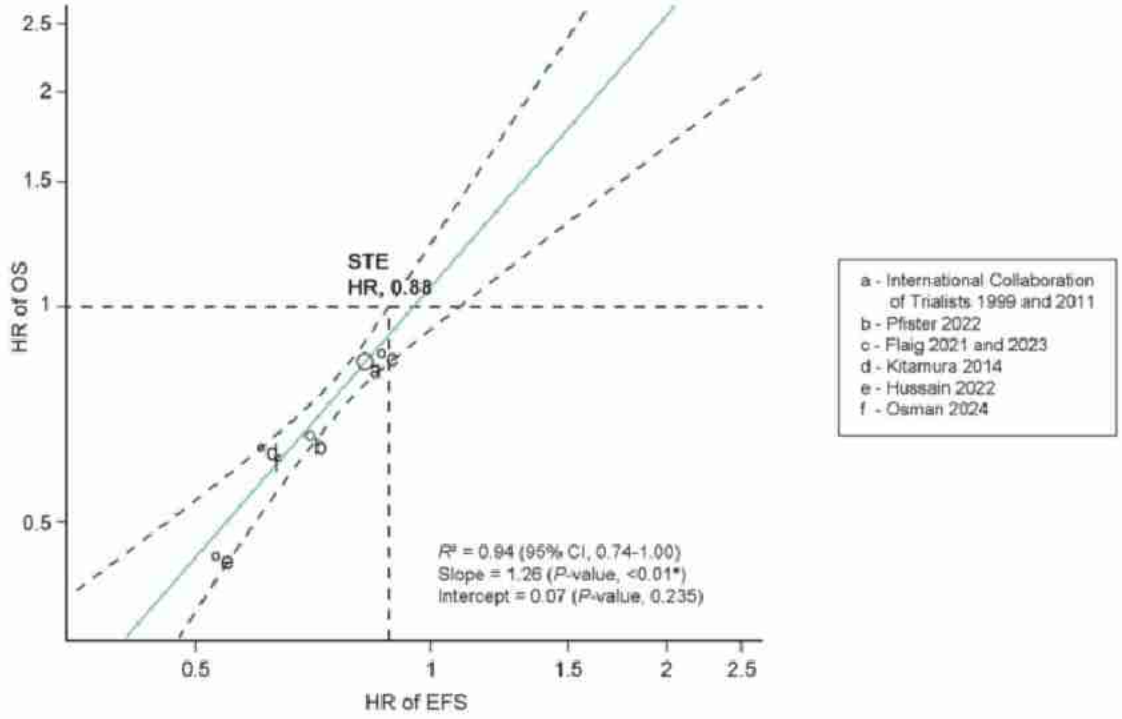
Dr Sternberg i współpracownicy ocenili EFS jako kliniczny zastępczy punkt końcowy dla OS u pacjentów z MIBC leczonych terapią neoadjuwantową. Przeprowadzili systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania badań klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowej przed radykalną cystektomią w MIBC (stadium T2-T4a, N0-N1, M0), raportujących zarówno wyniki EFS, jak i OS opublikowane do 7 czerwca 2023 r. (Sternberg 2024).

Zastosowano szeroką definicję EFS, obejmującą EFS, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od nawrotu/wznowy choroby (RFS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS). Wszystkie te definicje uwzględniono w przeglądzie systematycznym, a podstawowe definicje tych punktów końcowych w każdym badaniu zostały przeanalizowane w celu potwierdzenia ich istotności. Zależność na poziomie badania klinicznego oceniano poprzez ocenę związku współczynnika ryzyka (HR) EFS z HR OS, natomiast zależność na poziomie wyniku oceniano poprzez ocenę związku wskaźników przeżycia i mediany czasu przeżycia odpowiednio pomiędzy EFS a OS (Sternberg 2024).

W ramach analizy włączono 6 badań RCT kwalifikujących się do oceny związku między efektem leczenia EFS a OS, z całkowitą wielkością próby 1948 pacjentów. Efekt leczenia EFS był istotnie związany z efektem leczenia OS, z szacowanym współczynnikiem 1,26 (p=0,001) i R^2 równym 0,94 [95%CI: 0,74; 1,00). R^2 równy 0,94 oznacza, że 94% wariancji HR OS można przewidzieć na podstawie HR EFS z modelu regresji. Zastępczy efekt progowy (STE, ang. *surrogate threshold effect*), który był minimalnym HR EFS potrzebnym do przewidzenia istotnego HR OS <1, wyniósł 0,88 (Sternberg 2024). Wyniki te zilustrowano na poniższym wykresie (Ryc. 7).

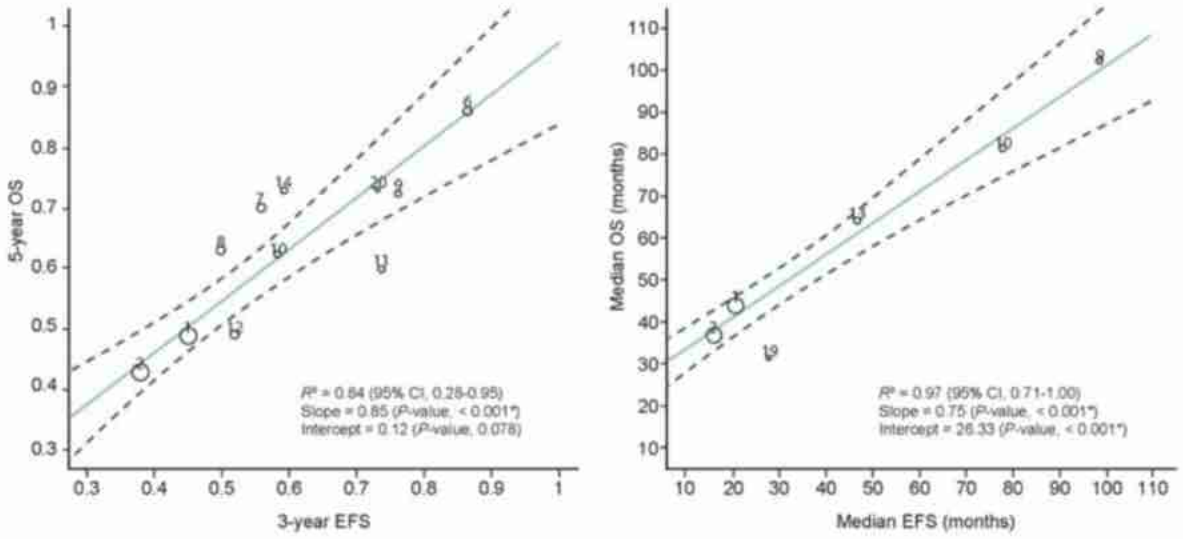
W analizach wrażliwości zaobserwowano spójne powiązania między EFS i OS, przy czym R^2 wynosiło odpowiednio 0,91; 0,91 i 0,87 dla 3 analiz wrażliwości: 1 - odpowiednio wśród badań nad stopniem zaawansowania T2-4N0M0; 2 - badań stosujących chemioterapię opartą na cisplatynie jako terapię neoadjuwantową, 3 badań stosujących RC jako leczenie ostateczne (Sternberg 2024).

Ryc. 7. Zależność między EFS, a OS na podstawie 6 badań RCT (Sternberg 2024).

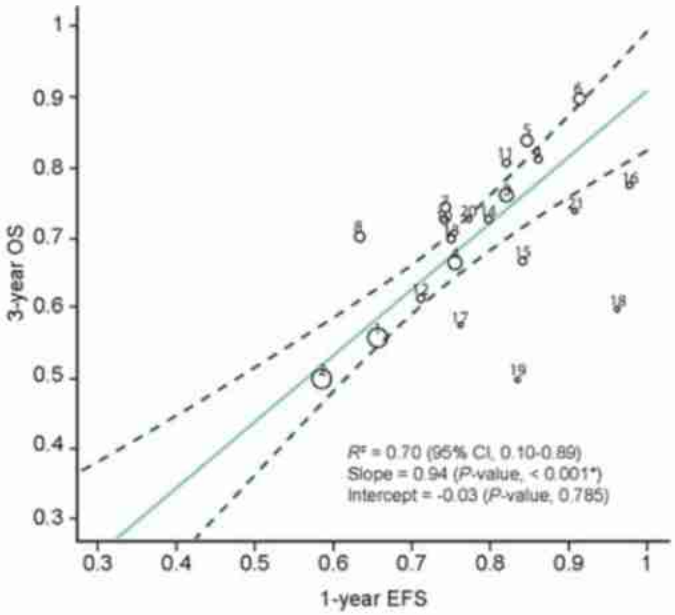


Ponadto, oceniono również zależność na poziomie wyników między 3-letnim EFS, a 5-letnim OS, medianą EFS, a medianą OS oraz rocznym EFS, a 3-letnim OS. Zaobserwowano istotne korelacje na poziomie wyników między 3-letnim EFS, a 5-letnim OS przy uwzględnieniu 12 ramion badań w tej analizie: R^2 wynosiło 0,84 [95%CI: 0,28; 0,95] przy wartości p <0,001. Analiza wykazała również istotne powiązania na poziomie wyników dla mediany EFS i mediany OS (R^2=0,97 [95%CI: 0,71; 1,00]), a także dla rocznego EFS i 3-letniego OS, przy czym R^2 wynosiło 0,70 [95%CI: 0,10; 0,89] (Sternberg 2024).

Ryc. 8. Zależność 3-letniego EFS i 5-letniego OS (po lewej) oraz zależność mediant EFS i mediany OS (po prawej) (Sternberg 2024).



Ryc. 9. Zależność rocznego EFS i 3-letnoiego OS.



Podsumowując:

- istnieje silny związek między EFS, a OS w zakresie efektów leczenia (R^2=0,94) oraz wskaźnika przeżycia;
- w badaniach klinicznych dotyczących MIBC po terapii neoadjuwantowej zaobserwowano istotne zależności między 3-letnim EFS, a 5-letnim OS, medianą EFS, a medianą OS oraz rocznym EFS, a 3-letnim OS;
- wyniki badania potwierdzają **zasadność wykorzystania EFS jako zastępczego punktu końcowego dla OS** w ocenie leczenia w ramach terapii neoadjuwantowej MIBC.

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

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- całkowita odpowiedz patologiczna (pCR),
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie specyficzne dla choroby (DSS),
- przeżycie bez przerzutów (MFS),
- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- wyniki raportowane przez pacjentów (PROs).

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

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

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

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. muscle invasive bladder cancer, MIBC).

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

Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową
Interwencja (I)	durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii
Komparator (C)	• chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie brak leczenia uzupełniającego; • chemioterapia oparta na cisplatynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie leczenie uzupełniające niwolumabem w monoterapii po radyklanej cystektomii
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), • całkowita odpowiedz patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), • przeżycie specyficzne dla choroby (DSS, ang. *disease-specific survival*), • przeżycie bez przerzutów (MFS, ang. *metastasis-free survival*), • przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*), • wyniki raportowane przez pacjentów (PROs, ang. *patient reported outcomes*). Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, • zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; • opracowania wtórne.

GC – gemcytabina + cisplatyna; ddMVAC – metotreksat + winblastyna + doksorubicyna + cisplatyna, schemat z zagęszczeniem dawki.

7 Aneks

7.1 Program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono treść istniejącego programu lekowego B.141.FM wraz z proponowanymi zmianami w zawiązku z wnioskowanym wprowadzeniem finansowania durwalumabu w leczeniu okołooperacyjnym, tj. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia durwalumabem w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego (fragmenty zaznaczone na zielono).

Tab. 44. Program lekowy B.141.FM LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) z proponowanymi zmianami.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) *awelumab*; 2) *niwolumab*; 3) *niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii*; 4) *pembrolizumab*; 5) *enfortumab wedotyny*; 6) *erdafitynib*; 7) *durwalumab* ***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 ≥ 1% i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. ***Niwolumab* w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną** stosowany jest w leczeniu pierwszej linii	**1. Dawkowanie** 1) Dawka *awelumabu*: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka *niwolumabu* w leczeniu uzupełaniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka *niwolumabu* z skojarzeniu z *cisplatyną i gemcytabiną*: 360 mg co 3 tygodnie, przez 6 cykli a następnie 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 4) Dawka *pembrolizumabu*: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; 5) Dawka *enfortumabu wedotyny*: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu.; 6) Dawka *erdafitynibu*: zalecana dawka początkowa to 8 mg na dobę, którą należy modyfikować na podstawie wyników badań, zgodnie z zapisami ChPL. 7) Dawka *durwalumabu*: 1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, co 3 tygodnie przez 4 cykle przed radykalną cystektomią, a następnie w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii przez 8 cykli po radykalnej	**3. 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 *niwolumabem* w leczeniu uzupełniającym; 3) ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych *FGFR3* - dotyczy terapii *erdafitynibem*; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia bilirubiny; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) - dotyczy terapii *awelumabem*, *niwolumabem*, *pembrolizumabem* oraz *durwalumabem*; 10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy - dotyczy terapii *awelumabem*; 11) oznaczenie stężenia glukozy; 12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 13) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy - dotyczy terapii *erdafitynibem*; 14) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia - dotyczy terapii *pembrolizumabem*,

raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. ***Pembrolizumab*** stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. ***Enfortumab wedotyny*** stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). ***Erdafitynib*** 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 z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). ***Durwalumab*** jest stosowany w okołooperacyjnym leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (MIBC), w skojarzeniu z gemcytabiną i	cystektomii. 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.	15) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 16) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 17) TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; 18) RTG klatki piersiowej - wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 19) TK lub MRI 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); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 21) elektrokardiogram (EKG); 22) pomiar ciśnienia tętniczego; 23) pełne badanie okulistyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) - dotyczy terapii *erdafitynibem;* Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. **4. 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 terapii pembrolizumabem;

cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym (przedoperacyjnym), po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci monoterapii durwalumabem. **2. 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). **2.1. 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 0-2 według kryteriów ECOG dla erdafitynibu) lub 0-1 według kryteriów ECOG dla pozostałych leków w programie; 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;		8) badanie ogólne moczu - dotyczy terapii pembrolizumabem; 9) inne badania w zależności od wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 10) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 11) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych); 12) w przypadku stosowania niwolumabu - badania wykonuje się przed każdym podaniem niwolumabu, nie rzadziej niż co 4 tygodnie; 13) w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią podczas leczenia neoadjuwantowego, badania wykonuje się przed każdym podaniem chemioterapii, a podczas leczenia adjuwantowego durwalumabem w monoterapii nie rzadziej niż co 12 tygodni; 14) między dniem 14 a 21 w przypadku stężenia fosforanów, a następnie co miesiąc - dotyczy terapii *erdafitynibem;* 15) co miesiąc w przypadku badania okulistycznego (po okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych) - dotyczy terapii *erdafitynibem*. **5. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia** 1) TK lub MRI odpowiedniego obszaru; 2) RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 4) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta;

7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie 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. **2.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii** **2.2.1. 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 *cisplatyny* z *gemcytabiną* lub *karboplatyny* z *gemcytabiną*); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania		5) 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. **5.2.** Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla *awelumabu*, niwolumabu, *pembrolizumabu*, *durwalumabu* oraz *erdafitynibu*: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny- dotyczy terapii *awelumabem*, *niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną*, *pembrolizumabem oraz erdafitynibem*; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu - dotyczy terapii *niwolumabem w leczeniu uzupełaniającym* i *durwalumabem*; 4) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) tj. progresja choroby uniemożliwiająca wykonanie radykalnej cystektomii, nawrót po radykalnej cystektomii, odsunięcie w czasie oczekiwanej daty operacji (u pacjentów, którzy nie przeszli RC), zgon z jakiejkolwiek przyczyny - dotyczy terapii *durwalumabem*; 5) zdarzenia niepożądane. **5.3.** Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla *enfortumabu wedotyny*: 1) śmiertelność - przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty

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 *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). **2.2.2. 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;		podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek 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 jakiejkolwiek 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 jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej - oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca; 5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: - odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub - stabilizacja choroby (SD) -oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie *enfortumabem wedotyny* wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia). **6. 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

5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na *cisplatynie*; 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 ≥ 1%. **2.2.3. Niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii** 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) brak wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego; 3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy		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; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); **2.2.4. Pembrolizumabem** 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny; 3) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia. **2.2.5. 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). **2.2.6. Erdafitynibem** 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*; 3) progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1). **2.2.7. Durwalumabem** 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (MIBC), o histologii urotelialnej lub mieszanej. 2) stopień zaawansowania klinicznego nowotworu T2-T4aN0/1M0. 3) Potwierdzenie możliwości przeprowadzenia zabiegu radykalnej cystektomii 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego (chemioterapia i/lub immunoterapia w leczeniu MIBC), przy czym dozwolone jest wcześniejsze miejscowe (dopęcherzowe) stosowanie chemioterapii i/lub immunoterapii na etapie NMIBC (rak pęcherza moczowego nienaciekający warstwy mięśniowej). 5) czynność nerek (eGFR) ≥ 40 ml/min. 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem: cukrzycy		

typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa, jakiejkolwiek przewlekłej choroby skóry niewymagającej ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego. 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. **3. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii uzupełniającej *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. W przypadku terapii *niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną* w pierwszej linii leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. W przypadku terapii *durwalumabem* w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu		

neoadjuwantowym (przedoperacyjnym) leczenie trwa 4 cykle, po którym następuje radykalna cystektomia, a następnie leczenie adjuwantowe (pooperacyjne) w postaci 8 cykli monoterapii durwalumabem. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia, dotyczy terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), może wynosić 12 tygodni pod warunkiem całkowitego ustąpienia niepożądanych działań związanych z immunoterapią i zakończenia stosowania kortykosteroidów. **4. 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, pembrolizumabem, enfortumabem wedotyny, erdafitynibem lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, durwalumabem*; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem i durwalumabem w leczeniu uzupełniającym*; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla *erdafitynibu*) lub do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla pozostałych leków w programie); 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek,		

białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 45. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1223.0, Awelumab							
Avelumabum	Bavencio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	04054839462153	3520,80	3732,05	3732,05	<1>B.117.; <2>B.141.FM
1143.0, Pembrolizumab							
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.148.; <9>B.141.FM.; <10>B.159.
1144.0, Niwolumab							
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909991220518	6388,86	6772,19	6772,18	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909991220501	2555,54	2708,87	2708,87	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM.
1291.0, Enfortumab wedotyny							
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol.	05909991487430	3038,04	3220,32	3220,32	B.141.FM.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Enfortumabum vedotini	Padcev, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991487447	4557,06	4830,48	4830,48	B.141.FM.
1337.0, Erdafitynib							
Erdafitinibum	Balversa, tabl. powl., 3 mg	84 szt.	05413868125771	41135,10	43295,10	43295,10	B.141.FM.
Erdafitinibum	Balversa, tabl. powl., 4 mg	56 szt.	05413868125764	41135,10	43295,10	43295,10	B.141.FM.
Erdafitinibum	Balversa, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05413868125757	41135,10	43295,10	43295,10	B.141.FM.

Tab. 46 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	272,46	272,46	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	42,36	42,36	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	108,18	108,18	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,34	16,35	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	180,88	180,88	C.6.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	26,10	16,35	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,36	48,08	48,08	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	138,78	147,11	147,11	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	184,68	195,76	195,76	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	45,36	48,08	48,08	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	138,78	147,11	147,11	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	24,30	25,76	16,35	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	184,68	195,76	195,76	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	136,08	144,24	66,40	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	13,61	14,43	6,64	C.11.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	68,04	72,12	33,20	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	8,64	9,18	6,64	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	66,40	66,40	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	42,12	44,65	33,20	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	41,21	43,69	43,68	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	82,43	87,37	87,36	C.13.
	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	20,61	21,84	21,84	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	58,26	43,68	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,45	8,74	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,87	76,87	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	181,44	192,33	183,16	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	172,80	183,17	183,16	C.16.
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	345,60	366,34	366,32	C.16.
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	86,40	91,58	91,58	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	228,40	242,10	242,08	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	57,10	60,52	60,52	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	11,42	12,10	12,10	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	114,20	121,05	121,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	228,40	242,10	242,08	C.20.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	11,42	12,10	12,10	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	114,20	121,05	121,04	C.20.
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	57,10	60,52	60,52	C.20.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	22,59	23,95	23,95	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	5,65	6,19	6,19	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	45,20	47,91	47,91	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	11,30	11,98	11,98	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	50,22	53,23	24,76	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	100,44	106,47	49,52	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	25,11	26,62	12,38	C.24.
1020.0, Gemcitabinum							

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,86	85,86	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,89	18,89	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	171,72	171,72	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	108,76	94,45	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,62	18,89	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	217,51	188,90	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	127,65	115,34	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	230,68	230,68	C.31.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	171,72	145,39	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,90	19,39	C.35.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	286,20	242,32	C.35.
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	57,24	48,46	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	137,16	145,39	145,39	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,52	19,39	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	228,96	228,96	C.35.
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,51	47,51	C.35.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	400,68	300,51	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	300,51	300,51	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	53,46	53,46	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	66,96	70,98	70,98	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	24,84	26,33	20,61	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	133,38	141,38	141,38	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	114,48	68,69	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	154,55	103,04	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,34	20,61	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	343,44	206,07	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	64,80	68,69	68,69	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	25,38	26,90	20,61	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	154,55	154,55	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	274,75	274,75	C.47.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	77,27	77,27	C.47.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	35,89	38,04	38,04	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	144,33	152,99	152,99	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	228,96	228,96	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990668045	32,40	34,34	22,90	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990668052	162,00	171,72	114,50	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,90	22,90	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	114,48	114,48	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	179,52	129,25	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	269,27	193,88	C.63.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	04037353020092	125,71	133,25	129,25	C.63.
	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	04037353020085	188,57	199,89	193,88	C.63.
	Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909991402365	121,94	129,25	129,25	C.63.
	Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909991402389	182,91	193,88	193,88	C.63.
	Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 szt.	05909991402402	487,76	517,03	517,01	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	216,00	228,96	228,96	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	324,00	343,44	343,44	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	432,00	457,92	457,92	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	43,20	45,79	45,79	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. Twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	594,00	629,64	629,64	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	10,80	11,45	11,45	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	216,00	228,96	228,96	C.64.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	307,80	326,27	326,27	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	388,80	412,13	412,13	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	43,20	45,79	45,79	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	540,00	572,40	572,40	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	10,80	11,45	11,45	C.64.

Spis rysunków

Ryc. 1. Przebieg choroby w raku pęcherza moczowego. 17

Ryc. 2. Standaryzowana względem wieku częstość występowania raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022) 23

Ryc. 3. Zachorowania na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty) 24

Ryc. 4. Standaryzowana względem wieku śmiertelność raka pęcherza moczowego na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2022) 27

Ryc. 5. Zgony na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty). 28

Ryc. 6. Algorytm leczenia o założeniu radykalnym u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego (PTOK 2025). 39

Ryc. 7. Zależność między EFS, a OS na podstawie 6 badań RCT (Sternberg 2024). 117

Ryc. 8. Zależność 3-letniego EFS i 5-letniego OS (po lewej) oraz zależność mediant EFS i mediany OS (po prawej) (Sternberg 2024) 117

Ryc. 9. Zależność rocznego EFS i 3-letnoiego OS. 118

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 10
Tab. 2. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (EAU 2025). 17
Tab. 3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka pęcherza moczowego (ACS 2024). 18
Tab. 4. Wskaźnik 5-letniego przeżycia raka urotelialnego (NCI Facts). 21
Tab. 5. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia dla nowotworu pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w 2021 r. w Polsce (KRN Raporty). 23
Tab. 6. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GLOBOCAN 2022). 24
Tab. 7. Zachorowania na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty). 24
Tab. 8. Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na nowotwór pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022). 26
Tab. 9. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące umieralności na raka pęcherza moczowego w 2022 r. (GLOBOCAN 2022). 27
Tab. 10. Zgony na raka pęcherza moczowego (C67) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN Raporty). 28
Tab. 11. Dane epidemiologiczne dotyczące zgonów na nowotwór pęcherza moczowego na podstawie danych KRN (dane na rok 2022). 29
Tab. 12. Liczba pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (C67) leczonych w różnych rodzajach świadczeń (Raport RPM 2024). 35
Tab. 13. Wartość refundacji leków dla pacjentów z rakiem pęcherza (C67) (Raport RPM 2024). 36
Tab. 14. Absencja chorobowa pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (Portal Statystyczny ZUS). 37
Tab. 15. Obciążenia z powodu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w 2024 r. (Portal Statystyczny ZUS). 37
Tab. 16. Obciążenie rakiem pęcherza moczowego w Polsce (dane na 2021 r.) (IHME 2021). 38
Tab. 17. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia neoadjuwantowego i leczenia adjuwantowego operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową. 44
Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 52
Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 53
Tab. 20. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią. 56
Tab. 21. Wnioskowany sposób finansowania. 58
Tab. 22. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 59
Tab. 23. Cena leku Imfinzi® - wariant bez RSS [redacted] 63
Tab. 24. Cena leku Imfinzi® (dane Wnioskodawcy). 63

Tab. 25 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego (w tym raka urotelialnego) preparatami innymi niż durwalumab (Imfinzi®)..... 65

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla analizowanej interwencji w leczeniu operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową..... 78

Tab. 27. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - gemcytabina..... 84

Tab. 28. Status rejestracyjny gemcytabiny..... 85

Tab. 29. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych..... 86

Tab. 30. Działania niepożądane stopnia 3. i 4. u pacjentów leczonych gemcytabiną i cisplatyną (N=200)..... 88

Tab. 31. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna..... 89

Tab. 32. Status rejestracyjny cisplatyny..... 89

Tab. 33. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu..... 91

Tab. 34. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - metotreksat..... 94

Tab. 35. Status rejestracyjny metotreksatu..... 95

Tab. 36. Działania niepożądane (wg MedDRA) występujące podczas stosowania metotreksatu. 98

Tab. 37. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - doksorubicyna..... 102

Tab. 38. Status rejestracyjny doksorubicyny..... 103

Tab. 39. Działania niepożądane (wg MedDRA) występujące podczas stosowania doksorubicyny..... 105

Tab. 40. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - niwolumab..... 107

Tab. 41. Status rejestracyjny niwolumabu..... 108

Tab. 42. Działanie niepożądane niwolumabu w monoterapii..... 112

Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)..... 120

Tab. 44. Program lekowy B.141.FM LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) z proponowanymi zmianami..... 122

Tab. 45. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w ramach programów lekowych (Obwieszczenie MZ)..... 133

Tab. 46 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka pęcherza moczowego (ICD-10: C67) w katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ)..... 134

Bibliografia

ACS 2024 American Cancer Society. Bladder Cancer Stages. https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html [dostęp: 19.08.2025 r.]

Adamczyk 2022 Adamczyk P, et al. A Comprehensive Approach to Clinical Staging of Bladder Cancer. J Clin Med. 2022;11(3).

AHS 2024 Alberta Health Service. Muscle-Invasive Bladder Cancer (T2a-T4a, N0-1, M0). Effective Date: October 2024. https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu013-mibc.pdf [dostęp: 19.08.2025 r.]

Als 2008 Als AB, et al. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? Acta Oncol. 2008;47(1):110-9.

Analiza wpływu na budżet [redacted] Durwalumab (Imfinzi®) w leczeniu operacyjnego raka pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.

Anari 2018 Anari F, et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. Eur Urol Oncol. 2018; 1(1): 54-60,

Anastasiadis 2012 Anastasiadis A, de Reijke TM. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. Ther Adv Urol. 2012;4(1):13-32.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

Apolo 2025 Apolo AB, et al. Adjuvant pembrolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. New England Journal of Medicine. 2025;392(1):45-55.

Bagheri 2021 Bagheri I, et al. Comparing Costs of Radical Versus Partial Cystectomy for Patients Diagnosed With Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer: Understanding the Value of Surgical Care. Urology. 2021; 147:127-34.

Bajorin 2021 Bajorin DF, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(22):2102-14.

Barber 2022 Ng KL. The Etiology of Bladder Cancer. In: Barber N and Ali A, editors. Urologic Cancers. Brisbane (AU): Exon Publications. ISBN: 978-0-6453320-5-6. Online first 31 Jul 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585966/ [dostęp: 14.01.2025 r.]

Bendall 2014 Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. Cytokine Growth Factor Rev. 2014;25(4):355-67.

Bochner 2006 International Bladder Cancer Nomogram C, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006;24(24):3967-72

Bray 2024 Bray F, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024;74(3):229-63.

Briggs 1992 Briggs NC, et al. Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men. Cancer. 1992;69(6):1445-51.

Catto 2021 Catto JWF, et al. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. Eur Urol. 2021;79(5):621-32.

Catto 2023 Catto JWF, et al. Diagnosis, treatment and survival from bladder, upper urinary tract, and urethral cancers: real-world findings from NHS England between 2013 and 2019. BJU Int. 2023;131(6):734-44

CDA-AMC 2025 Canada-s Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/durvalumab-3 [dostęp: 08.12.2025 r.]

CEAR The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly [dostęp: 04.09.2025 r.]

Cichoń 2018 Cichoń W., Wysocki W.M.: Obserwacja chorych po leczeniu z powodu wybranych nowotworów złośliwych. Część XIII: rak pęcherza moczowego. Med. Prakt., 2018; 4: 58–59. https://www.mp.pl/onkologia/nowotwory/rak-pecherza/184363,obserwacja-chorych-po-leczeniu-z-powodu-raka-pecherza-moczowego [dostęp: 19.08.2025 r.]

Cinar 2023 Cinar NB, et al. Reporting perioperative complications of radical cystectomy: the influence of using standard methodology based on ICARUS and EAU quality criteria. World J Surg Oncol. 2023;21(1):58.

Cisplatin-Ebewe Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 15.01.2025 r.]

Dalbagni 2001 Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001. 165: 1111.

Dilalla 2020 Dilalla V, et al. Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients. Curr Oncol. 2020;27(2):107-12.

Doshi 2023 Doshi B, et al. Biological differences underlying sex and gender disparities in bladder cancer: current synopsis and future directions. Oncogenesis. 2023;12(1):44.

Doxorubicin-Ebewe ChPL Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 01.09.2025 r.]

EAU 2025 P. Gontero (Chair), et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 I CIS) 2025 https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer [dostęp: 12.11.2025 r.]

EMA 2017 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 04.09.2025 r.]

ESMO 2022 Powles T. et al. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-258

ESMO 2024 Powles T, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-90.

FDA 2018 Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp: 14.01.2025 r.]

G-Ba 2025 Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/ [dostęp: 17.10.2025 r.]

Garaszczuk 2022 Garaszczuk R, et al. The Economic Burden of Cancer in Canada from a Societal Perspective. Curr Oncol. 2022;29(4):2735-48.

Gemsol ChPL Gemsol (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 01.09.2025 r.]

GLOBOCAN 2022 Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 03.09.2025 r.]

Gotta 2022 Golla V, et al. Long term cost comparisons of radical cystectomy versus trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2022;40(6):273.e1-.e9

Grobet-Jeandin 2023 Grobet-Jeandin E, et al. T. Health-related quality of life after curative treatment for muscle-invasive bladder cancer. Nature Reviews Urology. 2023;20(5):279-93.

Grossman 2003 Grossman HB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003; 349(9): 859–866.

Gunlusoy 2016 Gunlusoy B, et al. The potential effect of age on the natural behavior of bladder cancer: Does urothelial cell carcinoma progress differently in various age groups? Kaohsiung J Med Sci. 2016;32(5):261-6.

Hajiran 2021 Hajiran A, et al. Pathological and Survival Outcomes Associated with Variant Histology Bladder Cancers Managed by Cystectomy with or without Neoadjuvant Chemotherapy. J Urol. 2021;205(1):100-8.

Hamid 2020 Hamid A, et al. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. BMC Urol. 2020;20(1):158

Hirobe 2018 Hirobe M, et al. Complications within 90 days after radical cystectomy for bladder cancer: results of a multicenter prospective study in Japan. Int J Clin Oncol. 2018;23(4):734-41.

Holmsten 2022 Holmsten K, et al. Implications for Efficacy and Safety of Total Dose and Dose-Intensity of Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Three-Week Versus Four-Week Regimen. Bladder Cancer. 2022;8(1):71-80.

Holzbeierlein 2024 Holzbeierlein J, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO GUIDELINE (2017; Amended 2020, 2024). Journal of Urology. 2024:10.1097.

Horwich 2019 Horwich A, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees†. Ann Oncol. 2019; 30(11): 1697–1727.

Hu 2022 Hu J, et al. Neoadjuvant immunotherapy, chemotherapy, and combination therapy in muscle-invasive bladder cancer: A multi-center real-world retrospective study. Cell Reports Medicine. 2022;3(11).

ICD-10 2008 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. https://klasyfikacje.stat.gov.pl/static/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 19.08.2025 r.]

ICD-11 World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en [dostęp: 19.08.2025 r.]

Imfinzi ChPL Imfinzi® (durwalumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/Imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 12.08.2025 r.]

IQWIG 2025 Institute for Quality and Efficiency in Health Care. [A25-97] Durvalumab (Urothelkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/projekte/a25-97.html [dostęp: 08.12.2025 r.]

Izdebska 2005 Izdebska M, Grzanka A, Ostrowski M, Rak pęcherza moczowego - molekularne podłoże genezy i leczenia. Kosmos, 2005, tom 54, nr 2-3, 213-220.

Jazzar 2018 Jazzar U, et al. Impact of psychiatric illness on decreased survival in elderly patients with bladder cancer in the United States. Cancer. 2018;124(15):3127-35.

Joyce 2023 Joyce DD, Sharma V, Williams SB. Cost-effectiveness and economic impact of bladder cancer management: an updated review of the literature. Pharmacoeconomics. 2023;41(7):751-69.

Jung 2018	Jung YL, , et al. The economic burden of bladder cancer due to occupational exposure. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2018;60(3):217-25.
Karakiewicz 2006	Karakiewicz PI, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2006;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 61-2.
Karlin 2005	Karlin L, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. Bone Marrow Transplant. 2005;36(3):245-50.
Kusumanto 2003	Kusumanto YH, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis. 2003;6(4):283-7.
Leal 2016	Leal, J., et al., Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. Eur Urol, 2016. 69(3): p. 438-47.
Li 2017	Li G, et al. Effect of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy on survival in patients with bladder cancer: a meta-analysis. Clin Invest Med. 2017;40(2):E81-E94
Lu 2023	Lu L, et al. Comparison of 3 and 4 cycles of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023;23(1):1066.
Mathieu 2015	Mathieu R, et al. Trimodal therapy for invasive bladder cancer: is it really equal to radical cystectomy? Curr Opin Urol. 2015;25(5):476-82
Mariotto 2020	Mariotto AB, et al. Medical care costs associated with cancer survivorship in the United States. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2020;29(7):1304-12.
Martini 2020	Martini A. et al. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2020 Feb;125(2):270-275.
Mayo Clinic 2024	Mayo Clinic. Bladder cancer. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bladder-cancer/symptoms-causes/syc-20356104 [dostęp 19.08.2025 r.]
Medicinrådet 2025	https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/durvalumab-i-komb-med-gemcitabin-og-cisplatin-muskelinvasiv-blaerekraeft-mibc [dostęp: 08.12.2025 r.]
Methotrexat-Ebewe ChPL	Methotrexat-Ebewe (metotreksat). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 01.09.2025 r.]
Michaeli 2022	Michaeli JC, et al. Socio-economic burden of disease: Survivorship costs for bladder cancer. Journal of Cancer Policy. 2022;32:100326.
Miyake 2019	Miyake M, et al. Supplementary granulocyte macrophage colony-stimulating factor to chemotherapy and programmed death-ligand 1 blockade decreases local recurrence after surgery in bladder cancer. Cancer Sci. 2019;110(10):3315-27.
Montazeri 2021	Montazeri K, et al. An economic analysis comparing health care resource use and cost of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2021;39(12):834.e1-.e7.
MZ 2023	Ministerstwo Zdrowia. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.06.2023. https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30062023 [dostęp: 13.08.2025 r.]
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 12.11.2025 r.]

NCI 2022	National Cancer Institute (NCI). Cancer Staging. https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging [dostęp: 19.08.2025 r.]
NCI 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Causes and Risk Factors. 2025. https://www.cancer.gov/types/bladder/causes-risk-factors [dostęp: 19.08.2025 r.]
NCPE 2025	NCPE. Durvalumab (Imfinzi®). HTA ID: 25046. https://www.ncpe.ie/durvalumab-imfinzi-hta-id-25046/ [dostęp: 15.10.2025 r.]
NIAGARA	Powles T. et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 2024;391(19):1773-1786.
NICE 2025	NICE. Durvalumab with gemcitabine and cisplatin before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating muscle-invasive bladder cancer [ID6168]. GID-TA11115. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11115 [dostęp: 15.10.2025 r.]
NIH NCI BC	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer 2023. https://www.cancer.gov/types/bladder [dostęp: 19.08.2025 r.]
NCI 2023	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Prognosis and Survival Rates https://www.cancer.gov/types/bladder/survival [dostęp: 01.09.2025 r.]
NCI BC 2025	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment. Updated: May 2 2025. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq [dostęp: 12.11.2025 r.]
NCI Facts	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp: 04.09.2025 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Urinary Bladder (Invasive & In Situ). https://seer.cancer.gov/statistics-network/ [dostęp: 19.08.2025 r.]
NHS 2021	NHS. Bladder cancer. Causes. https://www.nhs.uk/conditions/bladder-cancer/causes/ [dostęp: 04.09.2025 r.]
NYE 2025	https://www.nyemetoder.no/metoder/id2025_021/ [dostęp: 17.10.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 01.10.2025 r.]
Okuyama 2021	Okuyama A, Hori M. Age-specific bladder cancer incidence rate in the world. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(3):511-2.
Onkonet	Rak pęcherza moczowego. Onkonet.pl. Serwis onkologiczny dla pacjentów i lekarzy. https://www.onkonet.pl/dp_nump_npecherza.php [dostęp: 19.08.2025 r.]
Onkonet TNM	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania nowotworów Onkonet.pl. Serwis onkologiczny dla pacjentów i lekarzy. https://www.onkonet.pl/dp_klasyfikacja_tnm.php [dostęp: 14.01.2025 r.]
Opdivo ChPL	Opdivo® (niwolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.08.2025 r.]
Parrao 2024	Parrao D, et al. Active Surveillance in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, the Potential Role of Biomarkers: A Systematic Review. Curr Oncol. 2024;31(4):2201-20.

Park 2014 Park JC, et al. Multimodal management of muscle-invasive bladder cancer. Curr Probl Cancer. 2014;38(3):80-108.

Pfister 2021 Pfister C, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. Eur Urol. 2021; 79(2): 214–221.

Pfister 2023 Pfister C, et al. Multicenter randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Overall survival (OS) data at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. J Clin Oncol. 2023; 41(17_suppl): LBA4507-LBA4507.

Pham 2019 Pham H, et al. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. Urol Oncol. 2019;37(2):97-107.

Portal Statystyczny ZUS Portal Statystyczny ZUS, https://psz.zus.pl/ [dostęp: 04.09.2025 r.]

PTOK 2022 Wysocki P. J., et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Urologiczne. 2022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_2_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_pecherza_moczowego_20220303.pdf [dostęp: 02.09.2025 r.]

PTOK 2025 Wysocki P. J., et al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Onkol Prakt Klin Edu 2025;11(3):187-204.

Raport Refundacyjny Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8832.html [dostęp: 15.10.2025 r.]

Raport RPM 2024 Raport. Rak pęcherza moczowego. Ścieżka pacjenta i algorytm postępowania terapeutycznego. Warszawa, 2024. https://www.mzdrowie.pl/medycyna/raport-optymalna-sciezka-diagnostyki-i-leczenia-pacjentow-z-rakiem-pecherza/ [dostęp: 02.09.2025 r.]

Ripping 2020 Ripping TM, et al. Insight into bladder cancer care: study protocol of a large nationwide prospective cohort study (BlaZIB). BMC Cancer. 2020;20(1):455.

Russell 2022 Russell B, et al. Risk of bladder cancer death in patients younger than 50 with non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. Scand J Urol. 2022;56(1):27-33.

Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 14.01.2025 r.]

Santucci 2024	Santucci C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2024 with focus on colorectal cancer. Annals of Oncology. 2024;35(3):308-16.
Saunders 2015	Saunders CL, et al. Inequalities in reported cancer patient experience by socio-demographic characteristic and cancer site: evidence from respondents to the English Cancer Patient Experience Survey. Eur J Cancer Care (Engl). 2015;24(1):85-98.
Sievert 2009	Sievert KD, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? World J Urol. 2009;27(3):295-300.
Singh 2023	Singh P, et al. Optimizing outcomes and managing adverse events in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a clinical pharmacology perspective. Expert Rev Clin Pharmacol. 2023;16(6):533-48
SMC 2025	SMC. Durvalumab (Imfinzi). SMC2880. https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2880/ [dostęp: 15.10.2025 r.]
Stecca 2023	Stecca C, Mitin T, Sridhar SS, editors. The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Preservation Approaches in Muscle-Invasive Bladder Cancer. Seminars in Radiation Oncology; 2023: Elsevier
Stein 2001	Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666.
Stein 2006	Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol, 2006. 24: 296.
Sternberg 2024	Sternberg CN. 2016P Evaluation of event-free survival (EFS) as a surrogate endpoint for overall survival (OS) in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) following neoadjuvant (NAD) therapy. Annals of Oncology. 2025; Volume 35, Supplement 2S1162. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)03621-4/fulltext [dostęp: 01.09.2025 r.] ESMO 2024: https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2024/esmo-2024-bladder-cancer/154920-esmo-2024-evaluation-of-event-free-survival-efs-as-a-surrogate-endpoint-for-overall-survival-os-in-muscle-invasive-bladder-cancer-mibc-following-neoadjuvant-nad-therapy.html [dostęp: 01.09.2025 r.]
Suh 2019	Suh J, Ku JH. To achieve the best performance of transurethral resection of bladder tumor: implication of surgical checklist. Transl Androl Urol. 2019;8 (Suppl 1): S85-S7.
Szczeklik BC 2024	Interna - mały podręcznik. Rak pęcherza moczowego. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13 [dostęp: 01.09.2025 r.]
Tan 2019	Tan TZ, et al. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. European urology. 2019;75(3):423-32.
Tao 2016	Tao S, et al. Ileal versus sigmoid neobladder as bladder substitute after radical cystectomy for bladder cancer: A meta-analysis. Int J Surg. 2016;27:39-45.
Tkacz 2024	Tkacz J, et al. An assessment of the direct and indirect costs of bladder cancer preceding and following a cystectomy: a real-world evidence study. J Med Econ. 2024;27(1):963-71.
Ungerer 2020	Ungerer G, et al. Living with Bladder Cancer: Self-reported Changes in Patients' Functional and Overall Health Status Following Diagnosis. Eur Urol Open Sci. 2020;20:14-9.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696). https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]

van Ginkel 2022 van Ginkel N, et al. Survival outcomes of patients with muscle-invasive bladder cancer according to pathological response at radical cystectomy with or without neo-adjuvant chemotherapy: a case-control matching study. Int Urol Nephrol. 2022;54(12):3145-52.

Vasdev 2012 Vasdev N, et al. Current Strategies to Enhance Recovery following Radical Cystectomy: Single Centre Initial Experience. ISRN Urol. 2012; 2012:382843.

Wan 1989 Wan J, Grossman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. Cancer. 1989;64(1):178-81.

WBCPC 2023 The World Bladder Cancer Patient Coalition (2023). Patient and carer experiences with bladder cancer: findings from a global survey https://worldbladdercancer.org/wp-content/uploads/2023/06/WBCPC-Patient-Survey-Report.pdf [dostęp: 07.10.2025 r.]

Westergren 2019 Westergren DO, et al. A Nationwide, Population Based Analysis of Patients with Organ Confined, Muscle Invasive Bladder Cancer Not Receiving Curative Intent Therapy in Sweden from 1997 to 2014. J Urol. 2019;202(5):905-12.

Wo 2009 Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(5):1304-12.

Wright 2024 Wright P, et al. CO77 A Systematic Literature Review of Real-World Treatment Effectiveness and Economic and Humanistic Burden in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer. Value in Health. 2024;27(6):S31.

Yin 2016 Yin M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist. 2016; 21(6): 708–715.

Zeng 2024 Zeng E, et al. "I was in a very deep, dark place. I wasn't prepared for that": A qualitative assessment of the emotional well-being needs of patients undergoing cystectomy. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2024.

Zhang 2024 Zhang T, Qi X. Caregiver Burden in Bladder Cancer Patients with Urinary Diversion Post-Radical Cystectomy and the Need for Comprehensive Nursing Education: A Narrative Literature. J Multidiscip Healthc. 2024;17:3825-34.

Zwrotnik raka Rak pęcherza moczowego - objawy, diagnostyka, leczenie https://www.zwrotnikraka.pl/rak-pecherza-moczowego-objawy/ [dostęp: 13.08.2025 r.]