

Analiza Problemu Decyzyjnego

Balversa[®] (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 stycznia 2025 r.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Rak urotelialny.....	17
2.1.1 Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67)	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie.....	19
2.4 Ocena zaawansowania.....	20
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	22
2.6 Epidemiologia	24
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	28
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	34
2.9 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego	34
2.9.1 Wytyczne kliniczne	38
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	52
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	54
3 Opis ocenianej interwencji – erdafitynib.....	55
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	56
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	67
4 Wybór populacji docelowej.....	68
5 Liczebność populacji docelowej	70
6 Rekomendacji agencji HTA	74
6.1 Rekomendacje AOTMiT	74
6.2 Rekomendacje zagraniczne	74
7 Dobór komparatorów.....	79
8 Dobór punktów końcowych	82
9 Zakres analiz.....	85

9.1	Analiza kliniczna	85
9.2	Analiza ekonomiczna	87
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	88
10	Załączniki.....	90
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 90	
10.2	Opis komparatora – enfortumab wedotyny	93
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora – enfortumab wedotyny	101
10.3	Opis komparatora – chemioterapia standardowa.....	102
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora – chemioterapia standardowa	112
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego.....	113
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	131
10.6	Wnioskowany program lekowy	138
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	145
	Spis Tabel.....	146
	Piśmiennictwo	148

Wykaz skrótów

ADC	Koniugaty przeciwciało-lek (z ang. <i>Antibody-Drug Conjugates</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA/GUMOC	<i>Canadian Urological Association / Genitourinary Medical Oncologists of Canada</i>
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
ddMVAC	Schemat MVAC z intensyfikacją dawki (z ang. <i>Dose Dense</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGFR	Receptory kinaz transbłonowych FGFR (z ang. <i>Fibroblast Growth Factor Receptors</i>)
GC	Gemcytabina, cisplatyna
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (z ang. <i>High Dose</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
la/mUC	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
LoE	Jakość/poziom dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
MIBC	Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (z ang. <i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
mUC	Przerzutowy rak urotelialny (z ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
MVAC	Metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMIBC	Rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (z ang. <i>Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLND	Limfadenektomia miedniczna (z ang. <i>Pelvic Lymph Node Dissection</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Stan sprawności (z ang. <i>Performance Status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)

QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
r.ż.	Rok życia
RC	Radykalna cystektomia
RCT	Badanie kliniczne z losowym przydziałem do grup / z randomizacją (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
SEOM/SOGUG	<i>Sociedad Española de Oncología Médica / Spanish Oncology Genitourinary Group</i>
SIU-ICUD	<i>Société Internationale d'Urologie / International Consultation on Urologic Diseases</i>
TAUS	USG przezpowłokowe (z ang. <i>Transabdominal Ultrasound</i>)
TMT	Leczenie trójmodalne (z ang. <i>Tri-Modality Therapy</i>)
TURT	Przecewkowa radykalna elektroresekcja guza pęcherza (TURT, z ang. <i>Transurethral Resection of Tumor</i> ;
TURBT	TURBT, z ang. <i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
UC	Rak urotelialny (ang. <i>Metastatic Urothelial Carcinoma; Urothelial Cancer</i>)
UE	Unia Europejska
USG	Badanie ultrasonograficzne
UTUC	Rak urotelialny górnych dróg moczowych (ang. <i>Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma</i>)
YLL	Utracone lata życia (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania leku Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

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

Główną przyczyną rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego jest ekspozycja na chemiczne kancerogeny, z paleniem tytoniu jako najistotniejszym czynnikiem ryzyka oraz narażenie zawodowe na chemiczne kancerogeny, zwłaszcza aminy aromatyczne. Z procesem karcynogenezy w UC powiązana jest również nadmierna ekspresja i nieprawidłowa regulacja

aktywności receptorów FGFR (z ang. *fibroblast growth factor receptors*). Rodzina receptorów kinaz transbłonowych FGFR odgrywa istotną rolę w takich funkcjach komórkowych, jak proliferacja, przeżycie, migracja oraz różnicowanie, a zmiany w receptorach FGFR są czynnikiem napędzającym proces nowotworowy.

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2022 r. liczba zachorowań na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego wyniosła 6 877 przypadków, a liczba zgonów wyniosła 3 927 przypadków.

Przeżycie chorych na raka pęcherza moczowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku oraz płci. Po wstępnym leczeniu raka powierzchniowego choroba nawraca u 50-80% pacjentów. Progresję do raka inwazyjnego obserwuje się w 10-25% przypadków. Według danych EUROCare-5 w latach 2000-2007 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC wyniosło 61,47% (95% CI: 59,85; 63,13). Dowody dotyczące wpływu zmian w genie FGFR na rokowanie u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym pozostają niejednoznaczne, jednak istnieją doniesienia wskazujące na gorsze wyniki leczenia immunoterapią u osób z obecnością zmian FGFR (Rezazadeh Kalebasty 2022).

Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Leczenie przerzutowego raka urotelialnego uległo znaczącej zmianie w ciągu ostatniej dekady, dzięki zatwierdzeniu kilku terapii z różnych klas leków, w tym inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, terapii celowanych oraz koniugatów przeciwciało-lek. Wciąż brak jest ustalonego standardu leczenia pacjentów

z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1. Zgodnie z wytycznymi w II i dalszych liniach leczenia należy zastosować terapię zależną od wcześniejszego leczenia. Starsze z odnalezionych wytycznych (PTOK, SEOM/SOGUG) wskazują, że jeśli stosowano chemioterapię i immunoterapię należy zastosować enfortumab wedotyny, a jako inne opcje leczenia wskazuje się na monoterapię paklitaksellem (PTOK, CUA/GUMOC, SIU-ICUD), docetaksellem (PTOK, CUA/GUMOC, SIU-ICUD) lub winfluną (PTOK, SEOM/SOGUG, SIU-ICUD). Nowsze wytyczne europejskie zalecają w leczeniu pacjentów z progresją po chemioterapii i ICI erdafitynib (ESMO, EAU). Wytyczne amerykańskiego NCCN wskazują jako schematy preferowane w sytuacji, gdy pacjent otrzymał już CTH opartą na platynie i ICI enfortumab wedotyny oraz erdafitynib (jeśli obecne są zmiany *FGFR3*).

Fakt ten, w połączeniu z widocznym, znacznym wzrostem liczby zachorowań powoduje, iż prowadzi się aktualnie intensywne badania nad nowymi substancjami (IZWOZ 2019). Głównym celem tych badań jest zapewnienie chorym dostępu do efektywnego leczenia poprawiającego przeżycie oraz zmniejszającego obciążenie chorobą przy braku negatywnego wpływu na ich jakość życia. Poważną niezaspokojoną potrzebę stanowi również fakt, że terapie obecnie stosowane w leczeniu UC wymagają podania dożylnego, nie tylko zwiększającego dyskomfort pacjentów, ale również generującego dodatkowe koszty związane z tą formą podania leku. Jednocześnie toczą się intensywne badania molekularne mające na celu odkrycie i lepsze poznanie mechanizmów molekularnych leżących u podłoża UC, które zaowocowały m.in. odkryciem roli receptora FGFR i wyznaczeniem go jako jednego z kierunków rozwoju terapii celowanych.

Oceniana interwencja i dobór populacji docelowej

Produkt leczniczy Balversa jest jedynym jak do tej pory lekiem celowanym zarejestrowanym do stosowania u chorych ze zmianami *FGFR3*. Warto przy tym zaważyć, że pacjenci ze zmianami *FGFR3* stanowią do 20% wszystkich chorych na mUC (Loriot 2019, Stecca 2021, Sternberg 2023, Tassinari 2022). Terapia erdafitynibem, będącym inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów, podawanym doustnie odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z UC.

Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, przy czym pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki również są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (ChPL Balversa 2024). Zastosowanie erdafitynibu jest obecnie rekomendowane przez wiodące towarzystwa medyczne i organizacje, takie jak ESMO, EAU i NCCN w leczeniu nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC po zastosowaniu chemioterapii i inhibitora PD-1/PD-L1, gdyż jak wykazano w badaniu *THOR* w porównaniu z chemioterapią standardową znamienne poprawia przeżycie całkowite i przeżycia wolne od progresji choroby, jednocześnie nie pogarszając jakości życia chorych z tak zaawansowaną chorobą.

Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują

kryteria ogólne:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;
- 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;
- 3) stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG;
- 4) wiek 18 lat i powyżej;
- 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Lecznego 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 Lecznego;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Lecznego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;

oraz kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*;
- 3) z progresją radiologiczną choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od

podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów).

Dobór komparatorów

Wyszczególnione powyżej kryteria włączenia do wnioskowanego programu oznaczają, że populację docelową dla leku Balversa stanowią pacjenci leczeni w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, którzy na wcześniejszych etapach leczenia otrzymali inhibitor PD-L1 lub PD-1. W praktyce, w warunkach polskich leczenie lekiem Balversa będzie mogło być prowadzone po uprzednim zastosowaniu refundowanych schematów leczenia tj.:

- leczenia podtrzymującego w pierwszej linii awelumabem, u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny, lub
- leczenia uzupełniającego niwolumabem (w przypadku raka naciekającego błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0), z możliwością wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem chemioterapii opartej na cisplatynie, ale tylko u osób z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od podania jego ostatniej dawki (kwalifikujących się do programu zgodnie z omówionymi powyżej zapisami ChPL).

Należy przy tym zauważyć, że w sytuacji, gdy u chorego stwierdza się progresję choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1, czyli w warunkach polskich po leczeniu podtrzymującym awelumabem, w drugiej linii leczenia refundowany jest enfortumab wedotyny. Zastosowanie tego leku jest powszechnie rekomendowane na tym etapie leczenia i stanowi standard postępowania klinicznego w sytuacji progresji podczas lub po chemioterapii związkami platyny i ICI (Wysocki 2024, Valderama 2022, NCCN 5.2024). Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest szersza od populacji refundacyjnej enfortumabu wedotyny pod względem stanu sprawności pacjentów – kwalifikacja do terapii lekiem Balversa będzie możliwa u chorych z ECOG 0-2, natomiast do terapii lekiem Padcev kwalifikowani są pacjenci z ECOG 0-1. Tym samym należy wskazać **enfortumab wedotyny jako podstawowy komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu**, z wyłączeniem pacjentów z ECOG 2.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia erdafitynibem z szybką progresją (w okresie do 12 miesięcy) po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym niwolumabem, otrzymują, w ramach leczenia neoadjuwantowego lub jako leczenie choroby zaawansowanej po nawrocie, chemioterapię opartą na platynie i mogą otrzymać **enfortumab wedotyny**, który zatem będzie komparatorem także w tej populacji.

Jedynie pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, u których w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie jedynie chemioterapii standardowej.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany: docetaksel (Wysocki 2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (Wysocki 2024 [I,B],

Warren 2019, Merseburger 2019), a także winfluninę (Wysocki 2024 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 5.2024), przy czym winflunina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu UC (leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia II linii (AOTMiT 169/2021). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024) należy wskazać **chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dodatkowy dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu.**

Zakres analiz

Analiza kliniczna

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

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**

- wiek 18 lat i powyżej
- stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG
- histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego
- rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia
- obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*
- 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) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów)
- obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa® (ERDA)

- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**

- enfortumab wedotyny, dawkowany zgodnie z ChPL Padcev® (EV)
- chemioterapia standardowa (CTH)

Z uwagi na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ERDA vs EV uwzględniono publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego:

- badania z randomizacją porównujące EV vs CTH
- skorygowane porównania pośrednie ERDA vs EV

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**

- skuteczność:
 - przeżycie całkowite (OS)
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
 - odpowiedź na leczenie (ORR)
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)
 - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)
 - kontrola choroby (DCR)
 - jakość życia i inne PROs

- bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**

- ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną
- ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów)
- w przypadku braku pierwotnych badań porównujących EV z wybranymi komparatorami: badania RCT oceniające komparator,

umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, skorygowane porównania pośrednie z komparatorem

- opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową

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

Analiza ekonomiczna

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

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

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Balversa. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych

oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania leku Balversa (erdafitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC, z ang. *urothelial cancer*) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący takie obszary jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Szacuje się, że około 90% przypadków UC stanowi nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (*Chłosta 2013, Książek 2023, Martin 2016, NCCN 5.2024*). Rak urotelialny w innych lokalizacjach występuje znacznie rzadziej – w 8% przypadków dotyczy miedniczki nerkowej, a w 2% moczowodu i cewki moczowej (*Martin 2016, NCCN 5.2024*).

Z uwagi na dominujące występowanie raka urotelialnego w pęcherzu moczowym, niniejszy dokument skupia się głównie na jego charakterystyce klinicznej, epidemiologicznej i terapeutycznej. Takie podejście jest zgodne z wcześniejszymi wytycznymi ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 111/2019, AOTMiT 14/2018, AOTMiT 169/2021*).

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

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego oznaczony jest kodem C67 zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Z kolei zgodnie z aktualizacją ICD-11 nowotwór złośliwy pęcherza moczowego uzyskał oznaczenie 2C94 (*ICD-10 2019, ICD-11 2024*).

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

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

Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2024).

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

2.2 Etiologia i patofizjologia

Główną przyczyną rozwoju raka urotelialnego pęcherza moczowego jest ekspozycja na chemiczne kancerogeny, z paleniem tytoniu jako najistotniejszym czynnikiem ryzyka. Szacuje się, że odpowiada ono za 50-65% zachorowań wśród mężczyzn oraz 20-30% wśród kobiet. Ryzyko względne zachorowania na raka urotelialnego wśród palaczy wynosi 2,58, z czego dla aktywnych palaczy jest to 3,47, a dla byłych palaczy 2,04. Ryzyko to zależy od liczby wypalanych papierosów i czasu, który upłynął od zaprzestania palenia. Dodatkowo, bierne palenie, szczególnie w dzieciństwie, może trzykrotnie zwiększyć ryzyko zachorowania, a w dorosłości dwukrotnie. Narażenie na dym tytoniowy przez całe życie może zwiększyć ryzyko zachorowania na raka urotelialnego ponad pięciokrotnie (Wysocki 2022).

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest narażenie zawodowe na chemiczne kancerogeny, zwłaszcza aminy aromatyczne, które odpowiadają za około 20% przypadków raka urotelialnego pęcherza moczowego. Ryzyko zachorowania wzrasta także u osób przyjmujących niektóre leki, takie jak cyklofosfamid czy fenacetyna, oraz u osób spożywających wodę zanieczyszczoną pestycydami lub arsenem (Wysocki 2022).

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

Z procesem karcynogenezy w UC powiązana jest również nadmierna ekspresja i nieprawidłowa regulacja aktywności FGFR (Kato 2014, Touat 2015). Rodzina receptorów kinaz transbłonowych FGFR (z ang. *fibroblast growth factor receptors*) odgrywa istotną rolę w takich funkcjach komórkowych, jak proliferacja, przeżycie, migracja oraz różnicowanie. Zmiany w receptorach FGFR są czynnikiem napędzającym proces nowotworowy, a guzy, które zawierają takie zmiany, wykazują wrażliwość na inhibitory FGFR (Touat 2015).

2.3 Obraz kliniczny i rozpoznanie

Najczęstsze objawy raka pęcherza moczowego obejmują masywny krwimocz ze skrzepami, często przerywany, częstomocz, bolesne parcie na mocz, zatrzymanie moczu przez skrzepy krwi blokujące odpływ z pęcherza. Ponadto rak naciekający ujście moczowodu może spowodować jednostronne wodonercze (Książek 2023).

Z uwagi na powyższe podstawowym i szeroko dostępnym badaniem stosowanym w diagnostyce nowotworów dróg moczowych jest badanie ogólne moczu. Umożliwia ono wykrycie krwinkomoczu oraz ocenę nasilenia krwimoczu. Dodatkowo wykonuje się badanie bakteriologiczne moczu, które stanowi kluczowy element diagnostyki w przypadku objawów dyzurycznych. Jeżeli wynik posiewu jest jałowy, stanowi to bezwzględne wskazanie do dalszej diagnostyki w kierunku potencjalnych zmian nowotworowych. Ważne jest jednak, że obecność infekcji układu moczowego nie wyklucza możliwości współistnienia raka dróg moczowych (Wysocki 2022).

W trakcie diagnostyki oraz przed rozpoczęciem leczenia raka urotelialnego niezbędne jest przeprowadzenie podstawowych badań laboratoryjnych krwi obwodowej. Obejmują one morfologię krwi, ocenę parametrów wydolności wątroby i nerek oraz oznaczenie poziomu elektrolitów. Chociaż zaburzenia tych parametrów nie są specyficzne dla raka urotelialnego, mogą współwystępować z chorobą nowotworową i wpływać na planowanie oraz przebieg terapii (Wysocki 2022).

Celem określenia stopnia zaawansowania choroby przeprowadza się badanie MRI (Witjes 2021) lub TK jamy brzusznej i miednicy, które pozwalają na ocenę węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych oraz przerzutów odległych (Książek 2023). Obecnie wskazuje się, że badanie MRI ma lepsze właściwości diagnostyczne (Witjes 2024) i jest najbardziej dokładną metodą obrazową oceny stopnia zaawansowania (Wysocki 2022).

Wśród badań pomocniczych, które powinny być przeprowadzone u pacjenta z podejrzeniem raka pęcherza moczowego wyróżnia się badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpłokowe (TAUS, z ang. *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych, a także urografię (Książek 2023).

2.4 Ocena zaawansowania

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

Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (Książek 2023, Wysocki 2022).

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

Klasyfikacja histologiczna nowotworów pęcherza umożliwia wyodrębnienie typowych nowotworów wywodzących się z nabłonka dróg moczowych, czyli nowotworów urotelialnych. Wśród nich wyróżnia się:

- zmiany łagodne (brodawczaka urotelialnego oraz brodawczaka urotelialnego odwróconego),
- nowotwory złośliwe nienaciekające – raka *in situ* oraz nienaciekające nowotwory brodawkowe:
 - brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwym,
 - rak brodawkowaty o niskim stopniu złośliwości histologicznej / o wysokim stopniu zróżnicowania / „*low grade*”
 - rak brodawkowaty o wysokim stopniu złośliwości histologicznej / o niskim stopniu zróżnicowania / „*high grade*”
- raka urotelialnego naciekającego:
 - o niskim stopniu złośliwości histologicznej / o wysokim stopniu zróżnicowania / „*low grade*”

- o o wysokim stopniu złośliwości histologicznej / o niskim stopniu zróżnicowania [*high grade*]) (Wysocki 2022).

Większość nowotworów pT1 to zmiany *high-grade*. Głębsza inwazja (pT2 – pT4) raków urotelialnych to również zmiany o wysokiej złośliwości (*high-grade*). W literaturze wykazano, że guzy pT1 cechują się mniej korzystnym rokowaniem niż pTa, jednakże pTa i pT1 są zgrupowane w jedną – rak nienaciekający błonę mięśniową pęcherza moczowego (NMIBC, z ang. *non-muscle invasive bladder cancer*), ponieważ mogą być leczone radykalnie (Magi-Galluzzi 2019). Raki *low grade* wykazują mniejsze nasilenie atypii, która zwykle jest ogniskowa i ma uporządkowaną architekturę, podczas gdy w raku *high grade* struktura nabłonka jest chaotyczna (Wysocki 2022). Miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny guz pęcherza moczowego dotyczy rozpoznania co najmniej T4b (Witjes 2024).

W tabeli poniżej przedstawiono stopnie zaawansowania raka pęcherza moczowego.

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

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

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

W 2020 r. w Europie od 5 do 15% nowych przypadków raka pęcherza moczowego miało charakter raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC, z ang. *muscle invasive bladder cancer*) (Chen 2020, Stecca 2021). Szacuje się ponadto, że spośród 25-30% chorych na MIBC w momencie diagnozy u 25% stwierdzono nieujawnioną chorobę przerzutową w regionalnych węzłach chłonnych (di Martino 2016).

Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi u chorych na MIBC, którzy przeszli radykalną cystektomię (RC) z limfadenektomią miedniczą, są stopień zaawansowania guza pierwotnego, stan węzłów chłonnych oraz obecność nacieku naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych. Guzy zlokalizowane w szyi pęcherza lub jego trójkącie wiążą się z wyższym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych oraz gorszym wskaźnikiem przeżycia całkowitego. Wykazano, że gęstość zajęcia węzłów chłonnych (tj. stosunek dodatnich węzłów do liczby usuniętych) jest niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie. Przerzuty raka urotelialnego do węzłów chłonnych miednicy, wykryte podczas badania histopatologicznego po RC, są silnie skorelowane z zaawansowaniem guza pierwotnego i wahają się od mniej niż 5% dla pT1 do ponad 50% dla pT4. Wznowa raka w miednicy występuje u 7-12% pacjentów po RC, a rak w górnych drogach moczowych po RC rozwija się u 2,4-17% pacjentów (Wysocki 2022).

Dowody dotyczące wpływu zmian w genie FGFR na rokowanie u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym pozostają niejednoznaczne. Badanie *Ferrer-Mileo 2023* przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazało, że zmiany w genie *FGFR3* nie mają ani prognostycznego, ani predykcyjnego znaczenia u pacjentów z mUC poddawanych leczeniu pierwszoliniową chemioterapią opartą na platynie lub drugoliniową immunoterapią (*Ferrer-Mileo 2023*). Z kolei w retrospektywnej analizie pacjentów z miejscowo zaawansowanym/przerzutowym UC zaobserwowano pewne dowody na gorsze wyniki u osób z obecnością zmian FGFR leczonych immunoterapią (*Rezazadeh Kalebasty 2022*).

Głównym i zasadniczym powodem zgonów z powodu UC po RC jest uogólnienie choroby w postaci przerzutów odległych. Przerzuty dotyczą zwykle płuc, wątroby lub kości — większość z nich rozpoznaje się w ciągu 2 lat od operacji, choć mogą pojawić się znacznie później. Przeżycie 5-letnie i 10-letnie swoiste dla raka po RC wynosi odpowiednio 60-70% i 40-60% (Wysocki 2022). Według danych EUROCare-5 w latach 2000-2007 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC wyniosło 61,47% (95% CI: 59,85; 63,13) (*EUROCare-5 Database*). W poniższej tabeli podsumowano 5-letnie przeżycie polskich pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 5. 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC w latach 2000-2007 (*EUROCare-5 Database*).

Grupa wiekowa	5-letnie przeżycie*
15-44	82,52% (95% CI: 76,8; 88,67)
45-54	75,45% (95% CI: 72,16; 78,88)
55-64	70,64% (95% CI: 67,79; 73,61)
65-74	59,47% (95% CI: 56,8; 62,26)

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Grupa wiekowa	5-letnie przeżycie*
Ogółem	61,47% (95% CI: 59,85; 63,13)

* parametr *Relative Survival, Cum (RSC)*; wartość ogółem na podstawie parametru *International Cancer Survival Standards (ICSS)*.

2.6 Epidemiologia

Rak urotelialny

Rak urotelialny (UC) to nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego obejmujący różne lokalizacje. Szacuje się, że 90% przypadków raka urotelialnego to nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (*Chłosta 2013, Książek 2023, NCCN 5.2024*). UC w pozostałych lokalizacjach stwierdzany jest znacząco rzadziej – szacunkowo 8% obejmuje miedniczkę nerkową, a 2% moczowód i cewkę moczową (*NCCN 5.2024*). W oparciu o badania *Eylert 2013, Bhatt 2012* oszacowano, że w Wielkiej Brytanii wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego, lokalizacje inne, niż pęcherz moczowy stanowią 8,9%.

Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. *upper urinary tract urothelial cell carcinoma*), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2: 100 000 osób (*Rouprêt 2023*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – świat

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego stanowi 7 najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie wśród mężczyzn, a 10 jeśli brać pod uwagę obie płci. Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na ten nowotwór dla populacji światowej wynosi 9,5:100 000 osób dla mężczyzn i 2,4:100 000 osób dla kobiet. Standaryzowany do wieku współczynnik umieralności wynosi 3,3:100 000 osób dla mężczyzn i 0,86:100 000 osób dla kobiet (*Witjes 2024*). Zgodnie z opracowaniem *Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors (GBD)* w 2019 r. standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego był najwyższy w Europie Zachodniej 14,9:100 000 osób, Europie Środkowej 12,6:100 000 osób i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie 9,6: 100 000 osób. Najniższe wskaźniki odnotowano w Azji Południowej (2,4:100 000 osób) i Oceanii (2,5:100 000 osób). Podobnie, standaryzowany do wieku współczynnik umieralności był najwyższy w rejonie Europy Środkowej (5,3:100 000 osób), Europy Zachodniej (4,8:100 000 osób) i Afryce Północnej i na Bliskim Wschodzie

(4,1:100 000 osób), podczas gdy najniższe wartości odnotowano w rejonie środkowym Ameryki Łacińskiej (1,5: 100 000 osób) czy Południowo-Wschodniej Azji (1,8:100 000 osób) (*Safiri 2021*).

W Stanach Zjednoczonych rak pęcherza moczowego stanowi 6 najczęściej diagnozowany nowotwór. W 2022 r. stwierdzono 81 180 nowych przypadków (61 700 u mężczyzn i 19 480 u kobiet) urotelialnego raka pęcherza moczowego. W tym samym roku odnotowano 17 100 zgonów (12 120 u mężczyzn i 4 980 u kobiet) z powodu tego nowotworu. Rak pęcherza moczowego występuje przede wszystkim wśród ludzi starszych – mediana wieku zachorowania według bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) to 73. rok życia (*NCCN 5.2024, Wysocki 2022*). Aż 98% przypadków tego nowotworu występuje po 45. roku życia (*Wysocki 2022*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Europa

Standaryzowany do wieku współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego dla populacji krajów Unii Europejskiej wynosi 20: 100 000 osób dla mężczyzn i 4,6:100 000 osób dla kobiet. Najwyższe wartości odnotowuje się w Belgii – 31:100 000 osób dla mężczyzn i 6,2:100 000 osób dla kobiet, a najniższe w Finlandii – 18,1:100 000 osób dla mężczyzn i 4,3:100 000 osób dla kobiet (*Witjes 2024*).

Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – Polska

Według **danych epidemiologicznych** rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Częstsze występowanie odnotowuje się wyłącznie w przypadku raka gruczołu krokowego (*Książek 2023*). Rak urotelialny jest prawie trzy razy częstszy wśród mężczyzn niż wśród kobiet (*Daneshmand 2021*). Zgodnie z raportem opublikowanym przez AOTMiT dotyczącym kompleksowej opieki nad pacjentem z rakiem pęcherza, największa zachorowalność obserwowana jest w grupie wiekowej 80-84 lata (*AOTMiT 089/2018*).

Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2022 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił dla tej jednostki chorobowej 7,81:100 000, a liczba zachorowań wyniosła 6 877 przypadków (KRN 2024).

Dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2022 przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2024).

Rok	Kobiety			Mężczyźni			Ogółem		
	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zachorowań	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
2013	1 636	8,23	3,96	5 552	29,79	17,71	7 188	9,71	9,71
2014	1 665	8,38	3,89	5 407	29,03	16,78	7 072	18,38	9,30
2015	1 723	8,68	4,01	5 663	30,43	17,29	7 386	19,21	9,59
2016	1 799	9,07	4,12	5 707	30,70	16,91	7 506	19,53	9,48
2017	1 845	9,30	4,06	5 665	30,48	16,55	7 510	19,55	9,35
2018	1 939	9,78	4,24	5 746	30,92	16,22	7 685	20,01	9,29
2019	1 906	9,62	4,05	5 668	30,52	15,66	7 574	19,73	8,96
2020	1 553	7,84	3,23	4 947	26,67	13,33	6 500	16,95	7,53
2021	1 742	8,88	3,58	5 301	28,87	14,30	7 043	18,54	8,12
2022	1 723	8,81	3,46	5 154	28,19	13,70	6 877	18,18	7,81

* względem populacji światowej.

W 2022 r. standaryzowany współczynnik umieralności z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) wynosił 3,88:100 000, a liczba zgonów wyniosła 3 927 przypadków (KRN 2024). Szczegółowe dane dotyczące umieralności na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 2013-2022 przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2024).

Rok	Kobiety			Mężczyźni			Ogółem		
	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
2013	727	3,66	1,43	2 686	14,41	8,10	3 413	8,86	4,08
2014	761	3,83	1,45	2 662	14,29	7,84	3 423	8,89	4,01
2015	815	4,11	1,46	2 990	16,07	8,59	3 805	9,89	4,31

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Rok	Kobiety			Mężczyźni			Ogółem		
	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*	liczba zgonów	współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany*
2016	857	4,32	1,52	2 967	15,96	8,19	3 824	9,95	4,15
2017	899	4,53	1,51	3 056	16,44	8,23	3 955	10,29	4,17
2018	900	4,54	1,55	3 073	16,54	8,06	3 973	10,34	4,14
2019	1 017	5,13	1,76	3 131	16,86	7,97	4 148	10,81	4,23
2020	915	4,62	1,50	3 202	17,26	7,94	4 117	10,73	4,07
2021	889	4,53	1,47	2 978	16,22	7,48	3 867	10,18	3,85
2022	942	4,82	1,53	2 985	16,33	7,39	3 927	10,38	3,88

* względem populacji światowej.

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

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMiT 169/2021).

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

W trakcie prac nad wnioskiem dla leku Bavencio AOTMiT wystąpił również o opinie do ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi obecna liczba chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego wynosi

ok. 15 tys. do 85 tys., a liczba nowych zachorowań na ten nowotwór w Polsce od 7,4 tys. do 17 tys. Szczegółowo dane te przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT 169/2021).

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

Częstość występowania zmian w genie *FGFR3*

Częstość występowania zmian w genie *FGFR* różni się w zależności od stadium i stopnia zaawansowania (Knowles 2015). Mutacje genu *FGFR* oraz fuzje genowe są wykrywane u około 26-72% pacjentów z nie-naciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (NMIBC), przy czym wyższe wskaźniki częstości występują w przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości (Nassar 2019).

Częstość występowania mutacji genu *FGFR* i fuzji genowych u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym wynosi 15-20%, a mutacje genu *FGFR3* są wykrywane nawet u 42% wszystkich przypadków raka urotelialnego, do 20% przypadków choroby przerzutowej oraz do 15% guzów naciekających mięśniówkę pęcherza moczowego (Loriot 2019, Stecca 2021, Sternberg 2023, Tassinari 2022).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka urotelialnego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Tak jak w poprzednich rozdziałach, z uwagi na największe rozpowszechnienie UC w lokalizacji w pęcherzu moczowym opracowano dane głównie dla nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Zgodnie z badaniem GBD 2019 oszacowano, że obciążenie chorobowe związane z tą jednostką w Polsce w 2019 roku wynosiło 233,21 (95% CI: 194,85; 281,84) DALY i 221,94 (95% CI: 182,84; 269,41) YLL (AOTMiT 19/2023).

Tabela 10. Obciążenie chorobowe spowodowane rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2019 r. (AOTMiT 19/2023).

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

* współczynnik na 100 tys.;

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

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w 2023 roku wydano 9 451 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 156 729 (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (ZUS 2025).

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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 r. wydano 258 orzeczeń pierwszorazowych i 140 orzeczeń ponownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (ZUS 2025).

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

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 181 pierwszorazowych i 402 ponowne orzeczenia rentowe. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	181	165	13	3	402	357	42	3
2022	221	192	18	11	444	393	45	6
2021	237	202	24	11	460	397	56	7
2020	259	215	32	12	538	469	60	9
2019	251	218	29	4	514	454	52	8
2018	279	241	37	1	627	557	64	6

rok	pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	271	235	30	6	601	520	73	8
2016	326	271	45	10	596	511	79	6
2015	318	263	45	10	662	581	69	12
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2023	25	24	1	-	72	64	7	1
2022	25	21	1	3	74	67	4	3
2021	32	24	3	5	79	66	8	5
2020	30	25	2	3	88	74	10	4
2019	35	28	5	2	127	111	9	7
2018	47	42	5	-	136	115	17	4
2017	42	36	3	3	134	112	15	7
2016	68	52	13	3	118	100	12	6
2015	61	49	8	4	125	106	11	8
całkowita niezdolność do pracy								
2023	116	103	10	3	202	183	17	2
2022	142	125	9	8	222	201	18	3
2021	158	140	12	6	240	207	31	2
2020	178	143	26	9	266	237	24	5
2019	165	151	12	2	227	207	19	1
2018	181	158	22	1	290	265	23	2
2017	182	158	21	3	278	247	30	1
2016	196	166	24	6	286	249	37	-
2015	203	168	29	6	325	294	27	4
częściowa niezdolność do pracy								
2023	40	38	2	-	128	110	18	-
2022	54	46	8	-	148	125	23	-
2021	47	38	9	-	141	124	17	-
2020	51	47	4	-	184	158	26	-
2019	51	39	12	-	160	136	24	-
2018	51	41	10	-	201	177	24	-
2017	47	41	6	-	189	161	28	-
2016	62	53	8	1	192	162	30	-
2015	54	46	8	-	212	181	31	-

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

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

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

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

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (NFZ 2025).

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2023	L08	8 880	6 198,74	4 148	25712373,52	299 901 223,22
	L21	928	41 517,55	857	35580540,35	
	L23	568	4 810,05	22	105821,1	
	L26	51 058	7 920,25	30 113 ^a	238 502 488,25	
2022	L08	9 968	5 138,31	4 683	24 062 705,73	173 974 550,60
	L21	943	32 169,48	883	28 405 650,84	

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

rok	podgrupa JGP	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C67 ^b	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C67 ^b	łączny koszt związanych z kodem ICD-10 C67 ^b w analizowanych podgrupach [zł]
2021	L23	527	4 488,67	25	112 216,75	117 527 506,49
	L26	43 305	4 668,64	26 002 ^a	121 393 977,28	
	L08	9 289	4 330,32	4 155	17 992 479,60	
	L21	927	26 041,67	881	22 942 711,27	
	L23	646	3 913,67	52	203 510,84	
2020	L26	39 536	3 110,42	24 559 ^a	76 388 804,78	70 527 032,30
	L08	8 502	2 499,82	1 159	2 897 291,38	
	L21	948	21 394,96	883	18 891 749,68	
	L23	471	608,04	47	28 577,88	
	L26	35 632	2 112,84	23 054 ^a	48 709 413,36	
2019	L08	9 827	1 870,09	1 390	2 599 425,10	71 938 004,81
	L21	1 002	20 629,55	944	19 474 295,20	
	L23	607	498,03	19	9 462,57	
	L26	41 080	1 944,34	25 641 ^a	49 854 821,94	
	L08	9 935	1 710,95	1443	2 468 900,85	
2018	L21	1 059	16 980,72	975	16 556 202,00	59 586 233,25
	L23	686	389,92	45	17 546,40	
	L26	39 257	1 712,00	23 682 ^a	40 543 584,00	
	L08	9 966	2 176,12	1390	3 024 806,80	
	L21	1 115	15 286,41	1049	16 035 444,09	
2017	L23	643	1 672,08	27	45 146,16	64 776 901,47
	L26	37 990	2 049,98	22279 ^a	45 671 504,42	
	L08	9 233	3 007,59	1637	4 923 424,83	
	L21	1 052	21 216,42	971	20 601 143,82	
	L23	653	2 480,79	33	81 866,07	
2016	L26	37 563	2 710,57	33928 ^a	91 964 218,96	117 570 653,68
	L08	8 963	3 005,63	1647	4 950 272,61	
	L21	988	21 361,91	930	19 866 576,30	
	L23	607	2 843,91	30	85 317,30	
	L26	35 434	2 733,40	20767 ^a	56 764 517,80	

a rozpoznania ICD 10 - kody dodatkowe listy L1;

b kody rozpoznai: C67 z jakimkolwiek rozszerzeniem;

L08 nowotwory nerek i dróg moczowych;

L21 kompleksowe zabiegi pęcherza moczowego z wytworzeniem przetoki;

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

L23 średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym;
L26 średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego wydaje się bezpośrednio zależeć od czynników takich jak stopień zaawansowania choroby, stosowanego leczenia, zaawansowanego wieku pacjentów oraz współchorobowości (*Cato 2021*).

Objawy takie jak krwawienie, ból, bolesne oddawanie moczu i niedrożność dróg moczowych, zaparcia, zmęczenie, stres emocjonalny niekorzystnie wpływają na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Ponadto pacjenci zgłaszają istotny wpływ stosowanego leczenia na niektóre aspekty jakości życia tj. poziom zmęczenia czy codzienną aktywność (*Schneidewind 2022*). Szczególnie widoczne jest to w grupie chorych na raka pęcherza moczowego, gdzie pacjenci w stadium przerzutowym mają znamienne niższą jakość życia w porównaniu z chorymi na NMIBC oraz MIBC – średni wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30 78,4 pkt (SD: 13,4) vs 86,5 (SD: 11,2) vs 83 (SD: 12,9) ($p < 0,001$) (*McCloskey 2020*). Dodatkowo, u pacjentów pojawiają się objawy psychologiczne, często pomijane w procesie terapeutycznym (*Schneidewind 2022*). Odnotowuje się również spadek jakości życia z uwagi na rozwijające się zaburzenia funkcji seksualnych oraz niepokój o stan finansów (*Cato 2021*).

Ból u chorych na UC niejednokrotnie wymaga stosowania leków opioidowych, a dzienne dawki tych leków zwiększają się wraz z postępem choroby. Analiza danych dotyczących przepisywania leków z tej grupy w USA wykazała, że odsetek pacjentów z mUC mających co najmniej 3 recepty na opioidy w trakcie leczenia pierwszej, drugiej i trzeciej linii wynosił odpowiednio 17,6%, 23,1% i 28,6% (*Galsky 2022*).

2.9 Leczenie nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Ogółem, jedyną skuteczną metodą leczenia raka pęcherza moczowego jest **postępowanie chirurgiczne**. W przypadku zmian powierzchownych (Tis, Ta, T1) wykonuje się przezcewkową radykalną elektroresekcję guza pęcherza (TURBT, z ang. *transurethral resection of tumor*; TURBT, z ang. *transurethral resection of bladder tumor*). U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym stosuje się leczenie adjuwantowe z zastosowaniem dopęcherzowej szczepionki BCG lub chemioterapii (np. gemcytabina, antracyklina, taksany). Postępowaniem w nowotworach w stadium zaawansowania T2, T3 lub T4 jest wykonanie radykalnej cystektomii (RC) polegającej na wycięciu pęcherza moczowego z gruczołem krokowym, pęcherzykami nasiennymi i częścią cewki moczowej u mężczyzn lub

macicą, jajowodami, jajnikami i cewką moczową u kobiet (*Książek 2023, Wysocki 2022*). Integralnym elementem RC jest limfadenektomia miedniczna (PLND, z ang. *pelvic lymph node dissection*), w wersji standardowej obejmująca obustronne usunięcie węzłów chłonnych od podziału naczyń biodrowych wspólnych ku dołowi, a w zakres PLND rozszerzonej również węzłów okolicy rozwidlenia aorty i biodrowych wspólnych. Alternatywą dla chorych z medycznymi przeciwwskazaniami do cystektomii lub nieakceptujących spadku jakości życia po cystektomii jest leczenie trojmodalne (TMT, z ang. *tri-modality therapy*) obejmujące resekcję przezcewkową guza pęcherza, radioterapię i chemioterapię. Do procedury tej można zakwalifikować jedynie chorych z pojedynczym guzem w stopniu < T3, mniejszym niż 3 cm, pozwalającym na wykonanie maksymalnie doszczętniej resekcji, bez współistnienia rozległej komponenty raka *in situ*, bez wodonercza i z prawidłową funkcją nerek pozwalającą na leczenie systemowe oraz z odpowiednią pojemnością i funkcją pęcherza moczowego. Samodzielna radioterapia MIBC jest obecnie stosowana bardzo rzadko jedynie u chorych, którzy ze względów medycznych nie kwalifikują się do TMT lub odmawiają leczenia systemowego. Uzupełniającą radioterapię należy rozważyć u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem urotelialny pęcherza w stadium pT3–T4 pN0 (*Wysocki 2022*).

W celu poprawy wyników leczenia tj. zarówno doprowadzenia do regresji guza (co powinno przełożyć się na ułatwienie zabiegu RC), jak i wczesnej eliminacji mikroprzerzutów (które mogłyby odpowiadać za wznowę procesu nowotworowego) w raku urotelialnym pęcherza moczowego z naciekiem warstwy mięśniowej stosowana jest chemioterapii przedoperacyjna (neoadjuwantowa). Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat ddM-VAC, a schematy opcjonalne aaMVAC oraz ddGC. W przypadku chorych z cechą cN0 w leczeniu operacyjnym należy zastosować 3-4 kursy chemioterapii ze zintensyfikowaną dawką, a w przypadku chorych z cechą N+ w leczeniu przedoperacyjnym należy zastosować 6 kursów chemioterapii ze zintensyfikowanym dawkowaniem. U chorych na raka urotelialnego w innych obszarach układu moczowego niż pęcherz nie należy rutynowo stosować chemioterapii przedoperacyjnej (*Wysocki 2022*).

Zastosowanie chemioterapii/immunoterapii adjuwantowej (pooperacyjnej) jest przedmiotem dyskusji. Adjuwantową chemioterapię opartą o cisplatynę rekomenduje się chorym po radykalnej cystektomii/cystoprostatektomii w stopniu zaawansowania pT3/4 i/lub pN+, jeśli nie otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej. Podkreśla się jednak, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej o cisplatynę nie poprawia znacząco rokowania chorych w porównaniu do zastosowania tej samej chemioterapii w momencie nawrotu choroby. U chorych na raka urotelialnego górnych dróg moczowych, którzy nie

otrzymali chemioterapii neoadjuwantowej rekomenduje się chemioterapię uzupełniającą opartą o schemat GC lub GK (w przypadku GFR < 50 ml/min) (Wysocki 2022).

Z kolei w przypadku pacjentów z rozsiałym rakiem pęcherza moczowego postępowanie mające na celu wydłużenie przeżycia uwzględnia zastosowanie radioterapii lub terapii farmakologicznej (Książek 2023, Wysocki 2022). Dostępne terapie systemowe umożliwiające leczenie mUC można ogólnie podzielić na schematy chemioterapii oparte na platynie, inne schematy chemioterapii, przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi PD-1 lub PD-L1 oraz koniugaty przeciwciało-lek (ADC, z ang. *antibody-drug conjugates*). Chemioterapia systemowa jest obciążona znaczną toksycznością i powikłaniami (np. wywołuje dysfunkcję nerek i neuropatię obwodową) i dla tego istotna część pacjentów nie otrzymuje żadnej chemioterapii systemowej, a liczba pacjentów kwalifikujących się do kolejnych terapii zmniejsza się z każdą linią leczenia (EMA EPAR Balversa 2024).

Standardowym leczeniem pierwszego rzutu dla pacjentów kwalifikujących się do podania związków platyny (tj. m.in. o dobrym stanie sprawności, z dobrą czynnością nerek) jest chemioterapia skojarzona oparta na cisplatynie. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są gemcytabina/cisplatyna (GC) lub metotreksat/winblastyna/doksorubicyna i cisplatyna (MVAC) lub HD-MVAC. Niemożliwość zastosowania cisplatyny została zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: PS >1, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≤60 ml/min, audiometryczna utrata słuchu stopnia ≥2, neuropatia obwodowa i niewydolność serca klasy III według *New York Heart Association* (NYHA). Szacuje się, że taka sytuacja występuje u ponad 50% pacjentów z rakiem urotelialny pęcherza moczowego. Spośród schematów możliwych do zastosowania w tej grupie chorych standardem postępowania od wielu lat jest gemcytabina/karboplatyna (GK). Spośród leków biologicznych, w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny można zastosować inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 – pembrolizumab i atezolizumab (zatwierdzone na terenie UE), jednak jedynie u pacjentów z ekspresją PD-1/PD-L1. Inną dość powszechnie stosowaną strategią jest ponowna chemioterapia u pacjentów wcześniej wrażliwych na cisplatynę, wyłącznie jeśli progresja wystąpiła co najmniej 6–12 miesięcy po chemioterapii skojarzonej opartej na cisplatynie pierwszego rzutu. Standardem postępowania u chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zastosowanej w 1. linii leczenia chemioterapii jest leczenie podtrzymujące awelumabem (EMA EPAR Padcev 2022).

Opcje leczenia w kolejnych liniach są mocno ograniczone. Obejmują one zastosowanie chemioterapii, immunoterapii, leczenia w ramach badań klinicznych lub jedynie leczenia wspomagającego. Terapią zarejestrowaną na terenie UE terapią jest winflunina (jako lek do stosowania u chorych z niepowodzeniem

wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny), jednak zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej winflunina jest zarezerwowana dla pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii lub jako leczenie 3. lub późniejszej linii (EMA EPAR Balversa 2024, EMA EPAR Padcev 2022). Dodatkowo, na podstawie danych historycznych, zastosowanie taksanów lub winfluniny u chorych po leczeniu CHT opartą na pochodnych platyny niezależnie od stosowania wcześniej immunoterapii, pozwalało na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u małego odsetka pacjentów, do ok. 10%. Ponadto w ostatnich latach jako leczenie 2. lub późniejszych linii zarejestrowano inhibitory punktów kontrolnych PD-1/PD-L1: pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab i awelumab (EMA EPAR Padcev 2022). Jedyną jak do tej pory zarejestrowaną na terenie Europy terapią skierowaną do grupy pacjentów z obecnością biomarkera jest erdafitynib – lek ten jest zarezerwowany dla chorych z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (ChPL Balversa 2024).

W tabeli poniżej zestawiono immunoterapeutyki i inne leki ukierunkowane molekularnie stosowane w leczeniu raka urotelialnego wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi (Tabela 15).

Tabela 15. Wskazania rejestracyjne terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Klasa leków	INN [Nazwa] (mechanizm)	Wskazanie rejestracyjne EMA [^]
TKI	ERDAFITYNIB [Balversa]	Produkt Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym UC, z <u>podatnymi zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i>, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium.</u>
ADC	ENFORTUMAB WEDOTYNY [Padcev]	Produkt leczniczy Padcev jest wskazany w monoterapii UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, <u>którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej PD-1/PD-L1.</u>
ADC + ICI anty PD-1	ENFORTUMAB WEDOTYNY [Padcev] + PEMBROLIZUMAB [Keytruda]	Produkt leczniczy Padcev w skojarzeniu z pembrolizumabem jest wskazany <u>w pierwszej linii leczenia UC nieresekcyjnego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</u>
ICI anty PD-L1	ATEZOLIZUMAB [Tecentriq]	Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z UC miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami: <u>po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$.</u>
	AWELUMAB [Bavencio]	Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii <u>jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem UC, którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</u>
ICI anty PD-1	PEMBROLIZUMAB [Keytruda]	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Klasa leków	INN [Nazwa] (mechanizm)	Wskazanie rejestracyjne EMA [^]
		dorosłych, <u>u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, <u>które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</u>
	NIWOLUMAB [Opdivo]	OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego UC miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych <u>po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</u>
ICI anty PD-1 + CTH	NIWOLUMAB [Opdivo]	OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do <u>leczenia pierwszej linii</u> nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów.

[^] status rejestracyjny na podstawie informacji na stronie ema.europa.eu (stan na dzień 10.10.2024 r.).

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

2.9.1 Wytyczne kliniczne

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

Zidentyfikowano dokumenty towarzystw naukowych spełniających przyjęte kryteria:

- wytyczne krajowe:
 - aktualne stanowisko ekspertów zrzeszonych w *Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej* dotyczące optymalnego postępowania terapeutycznego w zakresie leczenia systemowego u chorych na raka urotelialnego (Wysocki 2024);

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

- wytyczne 5 organizacji międzynarodowych:
 - *European Association of Urology* (EAU; Europa) (Witjes 2024, Witjes 2024a, Rouprêt 2023, Cathomas 2022, Masson-Lecomte 2024);
 - *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Powles 2022, Powles 2024);
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (NCCN 5.2024);
 - *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) (Galsky 2021);
 - *Société Internationale d'Urologie i International Consultation on Urologic Diseases* (SIU-ICUD) (Merseburger 2019);
- wytyczne 5 zagranicznych organizacji krajowych:
 - *French AFU Cancer Committee* (AFU 2024, AFU 2024a);
 - *Sociedad Española de Oncología Médica i Spanish Oncology Genitourinary Group* (SEOM/SOGUG) (Valderrama 2022);
 - *Canadian Urological Association i Genitourinary Medical Oncologists of Canada* (CUA/GUMOC) (Warren 2019).

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

Data ostatniego wyszukiwania: 13 stycznia 2025 r.

Zalecenia dotyczące leczenia I linii oraz leczenia podtrzymującego

Wytyczne hiszpańskie SEOM/SOGUG, wytyczne międzynarodowe SITC oraz SIU-ICUD i kanadyjskie CUA/GUMOC zalecają, jako opcję preferowaną w I linii leczenia chemioterapię opartą o cisplatynę. U pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny można zastosować schemat chemioterapii gemcytabina + karboplatyna, a jeśli stwierdza się ekspresję PD-L1 ICI – atezolizumab lub pembrolizumab. Wytyczne SEOM/SOGUG i SITC wskazują ponadto, że w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii opartej na gemcytabinie z pochodną platyny, u chorych, którzy uzyskali co najmniej stabilizację choroby, należy zastosować awelumab.

Należy jednak zauważyć, że dokumenty te zostały opracowane przed zarejestrowaniem terapii enfortumabem wedotyny oraz erdafitynibem. Przeciwnie do opisanych powyżej wytyczne krajowe PTOK z 2024 r. oraz wytyczne europejskich i amerykańskich towarzystw i stowarzyszeń zalecają w pierwszej linii

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

leczenia jako terapię preferowaną skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem (PTOK, ESMO, EAU, NCCN, AFU), w tym niezależnie od możliwości kwalifikacji do leczenia platyną (ESMO), podczas gdy chemioterapia wskazywana jest jako opcja alternatywna (PTOK, ESMO, EAU, NCCN, AFU) np. w przypadku, gdy zastosowanie enfortumabu wedotyny jest przeciwwskazane lub jest on niedostępny (PTOK, EAU, AFU). Jako możliwe do zastosowania schematy wskazuje się niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (PTOK, ESMO, EAU, AFU) lub gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną (PTOK, ESMO, EAU, AFU). Wytyczne te wskazują także, że monoterapia ICI, atezolizumabem lub pembrolizumabem, ma ograniczone znaczenie w leczeniu I linii (ESMO, EAU) i może być zastosowana w przypadku, jeśli stwierdza się wysoką ekspresję PD-1 (EAU).

Zalecenia dotyczące leczenia II i kolejnych linii Ia/mUC

Zgodnie z częścią wytycznych (zwłaszcza starszymi z nich) w II i dalszych liniach leczenia należy zastosować terapię zależną od wcześniejszego leczenia – w przypadku niepowodzenia chemioterapii opartej na związkach platyn pembrolizumab (SEOM/SOGUG, SITC, CUA/GUMOC, SIU-ICUD) lub atezolizumab (SEOM/SOGUG), natomiast jeśli stosowano chemioterapię i immunoterapię enfortumab wedotyny (SEOM/SOGUG). Jako inne opcje leczenia wskazuje się na monoterapię paklitakselem (CUA/GUMOC, SIU-ICUD), docetakselem (CUA/GUMOC, SIU-ICUD) lub winfluniną (SEOM/SOGUG, SIU-ICUD).

Również wytyczne krajowe PTOK oraz wytyczne europejskie zalecają wybór leczenia w oparciu o wcześniejszą terapię, jednak z uwagi na powszechne rekomendowanie/zastosowanie enfortumabu wedotyny (w skojarzeniu z pembrolizumabem) w I linii leczenia zalecenia te odbiegają od opisanych powyżej. Eksperti PTOK, ESMO i EAU oraz francuskiego AFU wskazują, że po zastosowaniu enfortumabu wedotyny w I linii leczenia w kolejnej linii leczenia właściwe jest leczenie erdafitynibem (jeśli obecne są zmiany *FGFR3*) lub leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny – gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną (PTOK, EAU, AFU) lub sacytuzumab gowitekan (EAU) lub monoterapię docetakselem, paklitakselem, lub winfluniną (EAU). Ponadto wg wytycznych ESMO, jeśli w I linii leczenia stosowano chemioterapię związkami platyny należy zastosować pembrolizumab lub atezolizumab. Erdafitynib jest również zalecany w leczeniu pacjentów z progresją po chemioterapii i ICI (PTOK, ESMO, EAU, AFU).

Podobnie wytyczne amerykańskiego NCCN wskazują, że po leczeniu schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny należy zastosować pembrolizumab lub inne ICI (niwolumab, awelumab) lub enfortumab wedotyny (jednak wyłącznie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną), a u pacjentów ze zmianami *FGFR3* erdafitynib. Jako schematy preferowane w sytuacji, gdy pacjent

otrzymał już CTH opartą na platynie i ICI eksperci NCCN wskazali enfortumab wedotyny oraz erdafitynib (jeśli obecne są zmiany *FGFR3*).

Tabela 16. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Kluczowe zalecenia	
1. linia leczenia oraz leczenie podtrzymujące	2. i dalsze linie leczenia
<i>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka urotelialnego</i>	<i>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka urotelialnego</i>
• U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące [II, A]; • Skojarzenie enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem jest postępowaniem z wyboru u większości chorych na zaawansowanego raka urotelialnego [I, A]; • U chorych na uogólnionego raka urotelialnego, bez objawów, z dobrym rokowaniem (0 pkt w zaktualizowanej skali Bellmunta) i bez przeciwwskazań do cisplatyny można rozważyć zastosowanie jednoczasowej chemioimmunoterapii (GCN – gemcytabina + cisplatyna + niwolumab) lub chemioterapii (GC/GK – gemcytabina+cisplatyna/gemcytabina+karboplatyna) z leczeniem podtrzymującym awe-lumabem [I, B]; • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w przypadku braku dostępu do schematu skojarzonego enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem należy zastosować chemioterapię opartą o klasyczny schemat GC lub schemat z zagęszczeniem dawki — ddGC [I, B]; • U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami/brakiem dostępu do skojarzonego enfortumabu wedotyny z pembrolizumabem oraz przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie schematu GK [I, B]; • U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe [I, A]; • U chorych z nawrotem/uogólnieniem choroby ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołooperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy po zakończeniu immunoterapii uzupełniającej leczenie paliatywne należy prowadzić jak u chorych wcześniej nieleczonych [III, B];	• Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab [I, A]; • U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii schematem skojarzonym enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu <i>FGFR3</i> [I, A]; • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny [I, A] lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu <i>FGFR3</i> [I, A]; • U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę [I, B] lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna [II, B];

PTOK 2024
(Polska)
[Wysocki 2024]

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kluczowe zalecenia

ESMO 2022/2024 (Europa) [Powles 2022, Powles 2024]	Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:	Zalecenia dotyczące leczenia zaawansowanego i przerzutowego UC:
	- Jako preferowaną I linię leczenia w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną zaleca się enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA]. - Pacjenci, którzy nie mogą otrzymywać enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem powinni być leczeni niwolumabem w skojarzeniu z sześcioma cyklami gemcytabiny i cisplatyny (tylko jeśli pacjent kwalifikuje się do cisplatyny) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA i EMA] lub sześcioma cyklami chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna) [I, A], a następnie leczeniem podtrzymującym awelumabem (dla guzów bez progresji) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]; ICI stosowane w monoterapii mają ograniczoną rolę w leczeniu zaawansowanej choroby pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D];	- U chorych z progresją choroby po CHT opartej na związkach platyny wskazuje się na możliwość zastosowania pembrolizumabu [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]. Inne inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs, z ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>), takie jak atezolizumab, również mogą być podawane, jednak dla nich dowody naukowe są słabsze [II, B-III, C]; - W przypadku gdy inne opcje nie są dostępne zamiast najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, z ang. <i>best supportive care</i>) można rozważyć CHT (winfluninę [II, C] lub taksany [III, C]); - U pacjentów z progresją po leczeniu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem można zalecić standardową CTH opartą na platynie bez leczenia podtrzymującego awelumabem u nieprzebadanych pacjentów lub erdafitynib w wybranych guzach z zaburzeniami <i>FGFR</i> [IV, B]; Ponowne zastosowanie ICI w monoterapii nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D]; Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami DNA i mutacjami <i>FGFR</i>, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią i ICI [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA]; Sacytuzumab gowitekan może być zalecany u pacjentów wcześniej leczonych chemioterapią i ICI [III, B; wynik na skali ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA]; - U pacjentów z progresją po leczeniu enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem jako terapii III i IV linii można rozważyć terapie, które nie były wcześniej stosowane [V, C];
EAU 2024 (Europa) [Cathomas 2022, Witjes 2024, Witjes 2024a, Rouprêt 2023, Masson-Le-comte 2024]	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka pęcherza moczowego:
	<u>Leczenie I linii, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia skojarzonego</u> Należy zastosować skojarzenie enfortumabu wedotyny z ICI pembrolizumabem [rekommendacja: silna];	<u>Leczenie II linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny</u> Należy zaproponować CTH skojarzoną zawierającą platynę (cisplatynę lub karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną) [rekommendacja: słaba];

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kluczowe zalecenia

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

Leczenie I linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia skojarzonego

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

Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych:Leczenie I linii

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

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

- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia związkami platyny należy zaproponować **CTH skojarzoną zawierającą platynę**, [rekomendacja: silna];
- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH skojarzoną gemcytabiną, cisplatyną i niwolumabem** [rekomendacja: słaba];
- Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH skojarzoną gemcytabiną i cisplatyną lub HD-MVAC** [rekomendacja: silna];

- W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych *FGFR3* należy zaproponować **erdafitynib** [rekomendacja: słaba];
- Należy rozważyć zastosowanie **sacytuzumabu gowitekan** [rekomendacja: słaba];
- Można rozważyć **CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę)** [rekomendacja: słaba];

Leczenie II linii u pacjentów po wcześniejszym zastosowaniu CTH opartej na platynie ± ICI

- Należy zaproponować **enfortumab wedotyny** [rekomendacja: silna];
- W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych *FGFR3* należy zaproponować **erdafitynib** [rekomendacja: silna];
- W przypadku, gdy wcześniej nie stosowano ICI należy zaproponować **pembrolizumab** [rekomendacja: silna];
- Należy rozważyć zastosowanie **sacytuzumabu gowitekan** [rekomendacja: słaba];
- Można rozważyć **CTH w monoterapii (docetaksel, paklitaksel, winfluninę)** [rekomendacja: słaba];

Leczenie dalszych linii po wcześniejszym zastosowaniu enfortumabu wedotyny, ICI, CTH opartej na platynie

- Zalecenie ogólne: należy zaproponować **udział w badaniach klinicznych**. Należy rozważyć zastosowanie wyłącznie **BSC**, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do dalszego leczenia systemowego raka [rekomendacja: silna];
- W przypadku stwierdzenia podatnych zmian genetycznych *FGFR3* należy zaproponować **erdafitynib** [rekomendacja: słaba];

Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka górnych dróg moczowych:II i kolejne linie leczenia

- Należy zaproponować **CTH skojarzoną opartą na platynie** jako leczenie II linii, jeśli nie była wcześniej stosowana w leczeniu I linii [rekomendacja: silna];

Kluczowe zalecenia

- Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną należy zaproponować **CTH karboplatiną i gemcytabiną** [rekommendacja: silna];
- Należy zaproponować **leczenie podtrzymujące awelumabem** pacjentom, u których nie doszło do progresji choroby po 4-6 cyklach CTH skojarzonej opartej na platynie [rekommendacja: silna];

Leczenie I linii, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do jakiejkolwiek terapii skojarzonej

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

- Pacjentom z chorobą przerzutową z progresją choroby podczas lub po CTH skojarzonej opartej na platynie, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego awelumabem należy zaproponować ICI (**pembrolizumab**) [rekommendacja: silna];
- Pacjento wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1/PD-L1 należy zaproponować **enfortumab wedotyny** [rekommendacja: silna];
- Pacjentów z UTUC należy testować pod kątem zmian w genie *FGFR* (mutacje *FGFR2/3* lub fuzje *FGFR3*) przed leczeniem **erdafitynibem** [rekommendacja: silna];
- Należy zaproponować **erdafitynib** jako alternatywne leczenie w kolejnych liniach leczenia pacjentom wcześniej leczonym CTH zawierającą platynę, którzy doświadczyli progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i u których występują zmiany genetyczne w genie *FGFR* (mutacje *FGFR2/3* lub fuzje *FGFR3*) [rekommendacja: silna];
- Należy zaproponować **winfluninę** jako leczenie II linii pacjentom z chorobą przerzutową, jeśli zastosowanie immunoterapii lub CTH skojarzonej nie jest możliwe. Alternatywnie winflunina może być zaproponowana jako leczenie III lub kolejnej linii leczenia [rekommendacja: silna];

Pacjentom z objawowym z resekcyjnymi miejscowo zaawansowanymi guzami [rekommendacja: słaba];

NCCN 2024, wersja 5.2024 (USA) Leczenie 1. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego:

[NCCN 5.2024]

- Schematy zalecane u chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:
 - preferowane:
 - **enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem** [1];
 - inne rekomendowane:
 - **gemcytabina/cisplatyna** [1], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - **niwolumab, gemcytabina, cisplatyna** [1], a następnie **leczenie podtrzymujące niwolumabem** [1];
 - schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych:
 - **ddMVAC w osłonie G-CSF** [1], a następnie **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
- Schematy zalecane u chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:

Leczenie 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po CTH opartej na platynie:

- Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków.
- Schematy preferowane:
 - pembrolizumab [1 w leczeniu po schematach opartych na platynie];
- Alternatywne schematy preferowane:
 - ICIs: niwolumab [2A] lub awelumab [2A];
 - **erdafitynib** [2A] (wyłącznie u pacjentów ze zmianami genetycznymi *FGFR3*);
 - **enfortumab wedotyny** [2A] (wyłącznie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, u których stosowano wcześniej ≥ 1 linię terapii).
- Inne schematy zalecane:

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kluczowe zalecenia

- o preferowane:
 - **enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem** [1];
 - o inne rekomendowane:
 - **gemcytabina/karboplatyna** [2A], a następnie, jeżeli nie ma progresji po 1. linii CTH – **leczenie podtrzymujące awelumabem** [1];
 - o użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych:
 - **gemcytabina** [2A];
 - **gemcytabina/paklitaksel** [2A];
 - **ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina** [2A] (u pacjentów z dobrą czynnością nerek i w dobrym stanie ogólnym);
 - **pembrolizumab** [2A] w leczeniu pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym stanem sprawności);
 - **atezolizumab** [2A] (wyłącznie u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance guza, lub u których nie można zastosować jakiegokolwiek CTH opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1) [2B];
 - o **paklitaksel** [2A] lub **docetaksel** [2A];
 - o **gemcytabina** [2A];
 - o **enfortumab wedotyny i pembrolizumab** [2B];
 - Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia:
 - o **ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina** [2A];
 - o **gemcytabina/paklitaksel** [2A];
 - o **gemcytabina/cisplatyna** [2A];
 - o **ddMVAC w osłonie G-CSF** [2A];
 - Jeżeli po CTH opartej na platynie PFS > 12 mies. należy rozważyć powtórne leczenie schematem z udziałem platyny, o ile pacjent nadal kwalifikuje się do takiej terapii;
- Leczenie 2. linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego, po ICI:
- Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków;
 - Schematy preferowane u chorych niekwalifikujących cisplatyny, u których nie stosowano dotychczas CTH:
 - o **enfortumab wedotyny** [2A];
 - o **gemcytabina/karboplatyna** [2A];
 - o **erdafitynib** [2A] (wyłącznie u pacjentów ze zmianami genetycznymi *FGFR3*);
 - Schematy preferowane u chorych kwalifikujących się do cisplatyny, u których nie stosowano dotychczas CTH:
 - o **gemcytabina/cisplatyna** [2A];
 - o **ddMVAC w osłonie G-CSF** [2A];
 - o **erdafitynib** [2A] (wyłącznie u pacjentów ze zmianami genetycznymi *FGFR3*);
 - Inne schematy zalecane:
 - o **paklitaksel** [2A] lub **docetaksel** [2A];
 - o **gemcytabina** [2A];
 - Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych, wyróżnianych na podstawie wcześniejszego leczenia:
 - o **ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina** [2A];
 - o **gemcytabina/paklitaksel** [2A].

Kluczowe zalecenia

Kolejne linie leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego (stadium IV) raka pęcherza moczowego (po CTH opartej na platynie i po ICI, o ile pacjent kwalifikował się do takiego leczenia):

- Zalecane jest włączanie pacjentów do badań klinicznych nowych leków.
- Schematy preferowane:
 - enfortumab wedotyny [1];
 - erdafitynib [1] (wyłącznie u pacjentów ze zmianami genetycznymi FGFR3);
- Inne schematy zalecane:
 - sacytuzumab gowitekan [2A];
 - gemcytabina [2A];
 - paklitaksel [2A] lub docetaksel [2A];
 - ifosfamid/doksorubicyna/gemcytabina [2A];
 - gemcytabina/paklitaksel [2A];
 - gemcytabina/cisplatyna [2A];
 - ddMVAC w osłonie G-CSF [2A];
- Schematy użyteczne w wybranych sytuacjach klinicznych:
 - trastuzumab deruteksan [2A] (u chorych HER-dodatnich, IHC 3+);

AFU 2024-2026 (Francja)
[AFU 2024, AFU 2024a]

Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego

- W 1. linii leczenia chorych kwalifikujących się do zastosowania skojarzenia **enfortumab wedotyny + pembrolizumab** należy zaproponować leczenie tym skojarzeniem [stopień rekomendacji: wysoki];
- W 1. linii leczenia chorych niekwalifikujących się do zastosowania skojarzenia enfortumab wedotyny + pembrolizumab należy zastosować schematy wielokolekowe oparte na **gemcytabinie, cisplatynie i niwolumabie z następującym po nich leczeniem podtrzymującym niwolumabem** [stopień rekomendacji: wysoki] lub schematy wielokolekowe oparte na **gemcytabinie, cisplatynie lub gemcytabinie, karboplatynie lub MVAC, z następującym po nich leczeniem podtrzymującym awelumabem** u chorych bez progresji po zastosowaniu chemioterapii [stopień rekomendacji: wysoki];

Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego górnych dróg moczowych

Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego

- W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano skojarzenie **enfortumab wedotyny + pembrolizumab** zaleca się **schematy wielokolewej chemioterapii opartej o sole platyny**; zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji *FGFR2/3* w celu zastosowania **inhibitora FGFR** [stopień rekomendacji: niski];
- W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na solach platyny i nie stosowano immunoterapii zaleca się immunoterapię **pembrolizumabem** [stopień rekomendacji: wysoki];
- W 2. linii leczenia chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na solach platyny i immunoterapię w ramach leczenia podtrzymującego zaleca się zastosowanie **enfortumabu wedotyny**; zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji *FGFR2/3* w celu zastosowania **inhibitora FGFR** [stopień rekomendacji: wysoki];
- W kolejnych liniach leczenia u chorych z progresją po leczeniu solami platyny i **pembrolizumabem** zaleca się zastosowanie **enfortumabu wedotyny** [stopień rekomendacji: wysoki]. Zaleca się również rozważenie udziału w badaniach

Kluczowe zalecenia

- W 1. linii leczenia chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego cN+ UTUC należy zastosować skojarzenie **enfortumab wedotyny + pembrolizumab** [stopień rekomendacji: silny];
- U pacjentów z przeciwwskazaniami do skojarzenia enfortumab wedotyny + pembrolizumab w 1. linii leczenia należy zastosować: 1) **chemioterapię skojarzoną z niwolumabem** z następującym po niej leczeniem podtrzymującym niwolumabem w przypadku uzyskania kontroli choroby lub 2) **wyłączną chemioterapię** z następującym po niej leczeniem podtrzymującym awelumabem w przypadku uzyskania kontroli choroby [stopień rekomendacji: silny];

klinicznych [stopień rekomendacji: wysoki]. Zaleca się ponadto ocenę pod kątem mutacji *FGFR2/3* w celu zastosowania **inhibitora FGFR**, u chorych z progresją po leczeniu 1. linii chemioterapią opartą na solach platyny i/lub immunoterapią [stopień rekomendacji: wysoki]. Można również rozważyć chemioterapię taksanami [stopień rekomendacji: niski];

Zalecenia dotyczące miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego górnych dróg moczowych

- W 2. linii leczenia należy zastosować **chemioterapię** lub **erdafitynib** (wyłącznie w przypadku wykrycia mutacji *FGFR2/3*) u chorych z progresją po 1. linii leczenia z zastosowaniem skojarzenia enfortumab wedotyny + pembrolizumab [stopień rekomendacji: niski];
- W 2. linii leczenia należy zastosować **chemioterapię** lub **erdafitynib** (wyłącznie w przypadku wykrycia mutacji *FGFR2/3*) u chorych z progresją po 1. linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii i immunoterapii [stopień rekomendacji: wysoki];
- W 2. linii leczenia należy zastosować **pembrolizumab** u chorych z progresją po 1. linii leczenia wyłącznie z zastosowaniem chemioterapii [stopień rekomendacji: wysoki];

SEOM/SOGUG 2021
(Hiszpania)
[Valderrama 2022]

Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego UC pęcherza moczowego

- W 1. linii leczenia systemowego standardem postępowania jest chemioterapia oparta na cisplatynie. Schemat cisplatyna/gemcytabina jest preferowany w stosunku do MVAC i ddMVAC ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa [IA];
- W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu jest schemat karboplatyna/gemcytabina [IA];
- Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego przyjętego przez EMA również pembrolizumab lub atezolizumab mogą być opcją leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do stosowania cisplatyny z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 [IIIB];

Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego oraz przerzutowego UC pęcherza moczowego

- U chorych z progresją do terapii pierwszego rzutu opartej na platynie standardem postępowania są inhibitory PD-1/PD-L1 – pembrolizumab [IA] lub atezolizumab [IIIB]. W przypadku chorych, u których terapia anty-PD-1/PD-L1 nie jest możliwa alternatywą jest leczenie winfluniną [IIB];
- U pacjentów z progresją po chemioterapii zawierającej platynę i ICIs zaleca się stosowanie **enfortumabu-wedotyny** jako standardowego leczenia [IA]; Dla pacjentów z progresją po chemioterapii zawierającej platynę z lub bez wcześniejszego leczenia ICIs, ze zmianami molekularnymi w genie *FGFR* można rozważyć **erdafitynib** [IIIB]

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kluczowe zalecenia		
	Terapia podtrzymująca awelumabem jest standardem leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub nie nastąpiła progresja po 4-6 cyklach chemioterapii pierwszej linii opartej na platynie (w schematach cisplatyna/gemcytabina lub karboplatyna/gemcytabina) [IA];	
SITC 2021 (wytyczne międzynarodowe) [Galsky 2021]	<i>Zalecenia dotyczące immunoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego</i> - W 1. linii leczenia standardem postępowania jest CHT oparta na pochodnych platyny. U chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, niezależnie od ekspresji PD-L1 można zastosować atezolizumab lub pembrolizumab [LE: 2]; - Obecnie nie zaleca się stosowania skojarzenia ICIs i CHT w tej grupie pacjentów; - U chorych na miejscowo zaawansowanego lub mUC pęcherza moczowego, których nie doszło do progresji choroby w trakcie stosowanej w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny zaleca się leczenie podtrzymujące awelumabem [LE: 2]; Na każdym etapie leczenia chorym należy zaproponować udział w badaniach klinicznych;	<i>Zalecenia dotyczące immunoterapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego pęcherza moczowego</i> W kolejnych liniach leczenia u pacjentów z mUC opornym na leczenie pochodnymi platyny zaleca się pembrolizumab [LE: 2]. W tym wskazaniu zarejestrowane są również awelumab i niwolumab
CUA/GUMOC 2019 (Kanada) [Warren 2019]	<i>Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC</i> - Leczenie systemowe 1. linii: - pacjenci kwalifikujący się do CTH z udziałem cisplatyny: - preferowany schemat: gemcytabina/cisplatyna; w wybranych przypadkach, gdy wskazane jest bardziej agresywne leczenie, można rozważyć ddMVAC w osłonie G-CSF; - dotychczas nie ukończono badań klinicznych wspierających stosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, niemniej liczne badania są w toku; - pacjenci niekwalifikujący się do CTH z udziałem cisplatyny: - preferowany schemat: gemcytabina/karboplatyna; - u pacjentów niekwalifikujących się do skojarzonej CTH rekomendowane jest stosowanie monoterapii: gemcytabiną, paklitaksem lub docetaksem;	<i>Leczenie nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego UC</i> - Leczenie systemowe 2. linii: - pacjenci w progresji, do której doszło w trakcie lub po zakończeniu CTH z udziałem platyny preferowaną terapią jest pembrolizumab – o ile jest dostępny; - jeżeli pembrolizumab nie jest dostępny lub pacjent nie kwalifikuje się do podania tego leku, w większości przypadków preferowaną terapią jest paklitaksel lub docetaksel w monoterapii; racjonalną alternatywę stanowi nab-paklitaksel; - u pacjentów, u których do progresji doszło po długotrwałej (> 6 – 12 mies.) odpowiedzi na pierwotne leczenie CTH z udziałem platyny racjonalną opcją jest powtórna CTH oparta na platynie; - kwalifikacja pacjentów do immunoterapii 2. linii nie powinna być prowadzona w oparciu o ocenę ekspresji PD-L1 badaniem IHC.

Kluczowe zalecenia

- nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do CTH z udziałem cisplatyny.

SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) [Merseburger 2019]	<u>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</u> <u>Leczenie I linii u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> • Zalecane stosowanie skojarzonej CTH opartej na cisplatynie: MVAC, ddMVAC lub GC [LOE 1, <i>Grade A</i>]. • W podejmowaniu decyzji można stosować stratyfikację wg czynników prognostycznych Bajorina [LOE 2, <i>Grade B</i>]. <u>Leczenie I linii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną:</u> • U pacjentów z uszkodzeniem nerek, w zaawansowanym wieku lub złym stanie ogólnym, rekomendowanym leczeniem 1. linii jest CTH karboplatyna/gemcytabina [LOE 2, <i>Grade B</i>]. • Nie jest zalecane dodawanie paklitakselu ani innych leków do gemcytabiny/cisplatin lub gemcytabiny/karboplatyny w tej grupie chorych [LOE 2, <i>Grade C</i>]. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną PD-L1(+) można rozważyć zastosowanie w 1. linii immunoterapię pembrolizumabem lub atezolizumabem – na podst. jednoramiennych badań II fazy [LOE 2, <i>Grade C</i>].	<u>Leczenie nieresekcyjnego lub przerzutowego UC pęcherza moczowego</u> <u>Chemioterapia II linii:</u> • Stratyfikacji ryzyka w tej grupie chorych można dokonywać w oparciu o stan sprawności ECOG (PS > 1), poziom hemoglobiny (< 10 g/dl), obecność przerzutów w wątrobie oraz czas od poprzedniej CTH [LOE 2, <i>Grade B</i>]. • Decyzja o podaniu CTH 2. linii powinna być uzależniona od stanu sprawności pacjenta, współchorobowości i wieku, jak również woli pacjenta poddania się takiemu leczeniu [LOE 2, <i>Grade B</i>]. • Standardowa CTH u pacjentów w złym stanie sprawności (PS > 1) ma marginalną skuteczność; należy rozważyć wdrożenie BSC [LOE 3, <i>Grade C</i>]. • U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których do progresji doszło > 6 mies. po leczeniu 1. linii, z oceną stanu sprawności 0 lub 1, można rozważyć ponowną CTH opartą na cisplatynie [LOE 3, <i>Grade B</i>]. • Winflunina jest terapią zatwierdzoną do stosowania w II linii, po CTH opartej na platynie, w Europie ale nie w Ameryce Północnej; wdrożenie tej terapii należy rozważyć, jeżeli jest dostępna [LOE 3, <i>Grade B</i>]. • W II linii można rozważyć zastosowanie CTH – monoterapii lub schematów skojarzonych, w szczególności z udziałem paklitakselu, docetakselu, pemetreksedu, gemcytabiny i karboplatyny [LOE 3, <i>Grade B</i>]. <u>Immunoterapia II linii:</u> • ICI anty-PD-1/PD-L1 wykazują poprawę ORR i OS, przy mniejszej toksyczności, w porównaniu do CTH pojedynczymi lekami w II linii, po wcześniejszej CTH opartej na platynie. Poziom dowodów przewagi ICI nad CTH jest najwyższy dla pembrolizumabu. W związku z tym ICI powinny być w tym wskazaniu preferowane względem CTH [LOE 2, <i>Grade B</i>]. • Ekspresja PD-L1 oceniana w IHC nie jest właściwym predyktorem odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 [LOE 2, <i>Grade D</i>]. • Dowody wspierające stosowanie oceny obciążenia nowotworu mutacjami (TNB, ang. <i>total mutational burden</i>) w przewidywaniu odpowiedzi na ICI anty-PD-1/PD-L1 są niewystarczające [LOE 2, <i>Grade D</i>]. <u>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</u>
---	--	---

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Kluczowe zalecenia

Innowacyjne terapie UC ukierunkowane molekularnie są pilnie potrzebne [Grade C].

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

2.9.2 Finansowanie leczenia

W ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024; treść programu zamieszczono w załączniku 10.5) finansowane jest:

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

W zakresie klasycznej chemioterapii, która zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej znajduje zastosowanie w leczeniu raka urotelialnego, stosuje się cisplatynę, gemcytabinę w terapiach skojarzonych, karboplatynę, metotreksat, winblastynę, doksorubicynę oraz paklitaksel. Z wyjątkiem winblastyny (stanowiącej składnik stosowanych w leczeniu I linii UC schematów MVAC i ddMVAC) i winfluniny, wszystkie wymienione preparaty są objęte refundacją w warunkach polskich we wskazaniu leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Oprócz tego, w powyższym wskazaniu finansowaniem ze środków publicznych, pomimo braku takiej rejestracji w Polsce (zastosowanie *off-label*), objęte są następujące chemioterapeutyki: cyklofosfamid, dakarbazyna, etopozyd, gemcytabina w monoterapii, ifosfamid, irynotekan, oraz winkrystyna i winorelbina (MZ 18/12/2024).

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

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

Tabela 17. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 18/12/2024)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
KARBOPLATYNA [Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	brak rejestracji w leczeniu UC
CISPLATYNA [Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	chemioterapia nowotworów złośliwych zaawansowanego raka pęcherza moczowego
CYKLOFOSFAMID [Cyclophosphamide Sandoz, Endoxan]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
DAKARBAZYNA [Detimedac]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
DOKSORUBICyna [Doxorubicin-Ebewe, Adriblastina PFS, Caelyx, Doxorubicinum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	wskazana w leczeniu raka pęcherza moczowego
ETOPOZYD [Etoposid-Ebewe, Etopozyd Accord]]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
GEMCYTABINA [Gemcitabinum Accord, Gempol]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	wskazana w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami
IFOSFAMID [Holoan]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
IRYNOTEKAN [Irinotecan Accord, Irinotecan Kabi]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
METOTREKSAT [Methotrexat Ebewe, Metotreksat Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
PAKLITAKSEL [Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67	brak rejestracji w leczeniu UC
TEMOZOLOMID [Temozolomide Accord, Temozolomide Glenmark, Temozolomide Sun,]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9) <u>u dzieci do 18 rż</u>	brak rejestracji w leczeniu UC
WINFLUNINA	brak refundacji w leczeniu UC	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny
WINKRYSTYNA [Vincristine Teva]	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC
WINORELBINA [Navelbine, Navirel, Neocitec,	nowotwór złośliwy pęcherza moczowego C67 (C67.0 – C67.9)	brak rejestracji w leczeniu UC

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Lek [Nazwa handlowa] ^	Wskazanie refundacyjne (MZ 18/12/2024)	Wskazanie rejestracyjne (URPL/EMA)
Vinorelbine Accord, Vinorelbine Al- vogen/Vinorelbine Zentiva]		
WINBLASTYNA	brak refundacji w leczeniu UC	choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaków nieziarniczy, przewlekła białaczka limfatyczna, rak ją- der. Niekiedy stosuje się w innych nowo- tworach nieoperacyjnych, ale reagują one na leczenie winblastyna rzadziej niż nowotwory wymienione powyżej

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

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

Leczenie przerzutowego raka urotelialnego uległo znaczącej zmianie w ciągu ostatniej dekady, dzięki zatwierdzeniu kilku terapii z różnych klas leków, w tym inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, terapii celowanych oraz koniugatów przeciwciało-lek. Wciąż brak jest ustalonego standardu leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym po zastosowaniu związków platyny i immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 (*IZWOZ 2019*). Fakt ten, w połączeniu z widocznym, znacznym wzrostem liczby zachorowań powoduje, iż prowadzi się aktualnie intensywne badania nad nowymi substancjami (*IZWOZ 2019*). Głównym celem tych badań jest zapewnienie chorym dostępu do efektywnego leczenia poprawiającego przeżycie oraz zmniejszającego obciążenie chorobą dla pacjentów przy braku negatywnego wpływu na ich jakość życia. Poważną niezaspokojoną potrzebę stanowi również fakt, że terapie obecnie stosowane w leczeniu UC wymagają podania dożylnego, nie tylko zwiększającego dyskomfort pacjentów, ale również generującego dodatkowe koszty związane z tą formą podania leku. Jednocześnie toczą się intensywne badania molekularne mające na celu odkrycie i lepsze poznanie mechanizmów molekularnych leżących u podłoża UC, które zaowocowały m.in. odkryciem roli receptora FGFR i wyznaczeniem go jako jednego z kierunków rozwoju terapii celowanych.

Terapią odpowiadającą na wskazane niezaspokojone potrzeby jest erdafitynib, będący inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR), podawanym doustnie. Produkt leczniczy Balversa jest jedynym jak do tej pory lekiem celowanym zarejestrowanym do stosowania u chorych ze zmianami *FGFR3*. Warto przy tym zważyć, że pacjenci ze zmianami *FGFR3* stanowią do 20% wszystkich chorych na mUC (*Loriot 2019, Stecca 2021, Sternberg 2023, Tassinari 2022*). Lek ten jest stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, przy czym pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki również są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (*ChPL Balversa 2024*). Zastosowanie erdafitynibu jest obecnie rekomendowane przez wiodące towarzystwa medyczne i organizacje, takie jak ESMO, EAU i NCCN w leczeniu nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego UC po zastosowaniu chemioterapii i inhibitora PD-1/PD-L1, gdyż jak wykazano w badaniu *THOR* w porównaniu z chemioterapią standardową znamienne poprawia przeżycie całkowite i przeżycia wolne od progresji choroby, jednocześnie nie pogarszając jakości życia chorych z tak zaawansowaną chorobą.

3 Opis ocenianej interwencji – erdafitynib

W 2019 r. lek Balversa otrzymał warunkowe dopuszczenie do obrotu (*accelerated approval*) w USA na podstawie jednoramiennego badania II fazy (BLC200, NCT02365597) w populacji dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3* lub *FGFR2*, z progresją w trakcie lub po leczeniu CTH opartą na platynie (*FDA 2019*). W styczniu 2024 r. wskazanie rejestracyjne dla USA zostało zmienione w oparciu o wyniki *THOR* (BLC-3001/NCT03390504), przyjmując brzmienie: do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, z progresją w trakcie lub po co najmniej jednej linii leczenia systemowego (*FDA 2024*).

Na terenie Unii Europejskiej lek Balversa w monoterapii został zarejestrowany 22 sierpnia 2024 r. (*KE 22/08/2024*) i jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. Zgodnie z zapisami w punkcie 5.1. ChPL pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (*ChPL Balversa 2024*).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Balversa z dnia 22 sierpnia 2024 r. (*ChPL Balversa 2024*).

Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Balversa (erdafitynib).

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)				
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia		
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	• EU/1/24/1841/001	• EU/1/24/1841/005	• EU/1/24/1841/010
		• EU/1/24/1841/002	• EU/1/24/1841/006	• EU/1/24/1841/011
		• EU/1/24/1841/003	• EU/1/24/1841/007	
		• EU/1/24/1841/004	• EU/1/24/1841/008	
		• EU/1/24/1841/009		
	Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22 sierpnia 2024 r.		
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej		
	Kod ATC	L01EN01		
	Dostępne preparaty	• Balversa 3 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 56 tabletek • Balversa 3 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 84 tabletki • Balversa 3 mg tabletki powlekane, butelka (HDPE) 56 tabletek*	• Balversa 4 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 14 tabletek • Balversa 4 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 28 tabletek • Balversa 4 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 56 tabletek	• Balversa 5 mg tabletki powlekane, blister (PVC/PCTFE/alu) 28 tabletek • Balversa 5 mg tabletki powlekane, butelka (HDPE) 28 tabletek*

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

- Balversa 3 mg tabletki powlekane, butelka (HDPE) 84 tabletki*

- Balversa 4 mg tabletki powlekane, butelka (HDPE) 28 tabletek*

- Balversa 4 mg tabletki powlekane, butelka (HDPE) 56 tabletek*

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

Erdafitynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-receptora czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *pan-fibroblast growth factor receptor*, FGFR).

Działanie farmakodynamiczne

Fosforany w surowicy: Erdafitynib zwiększa stężenie fosforanów w surowicy, co jest wtórnym działaniem hamowania FGFR (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu pojedynczej i powtarzanej dawki raz na dobę, ekspozycja na erdafitynib (maksymalne obserwowane stężenie w osoczu [C_{max}] i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie [AUC]) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,5 do 12 mg. Stan stacjonarny został osiągnięty po 2 tygodniach przy dawkowaniu raz na dobę, a średni współczynnik kumulacji był 4-krotny u pacjentów z rakiem. Po podaniu dawki 8 mg raz na dobę, proponowanej dawki początkowej, średnie (współczynnik zmienności [CV%]) stężenie erdafitynibu w stanie stacjonarnym C_{max} , AUC_τ i minimalne obserwowane stężenie w osoczu (C_{min}) wynosiły 1399 ng/ml (50,8%), 29268 ng.h/ml (59,9%) i 936 ng/ml (64,9%) u pacjentów z rakiem. Dobowe wahania stężenia erdafitynibu w osoczu były małe, ze średnim (CV%) stosunkiem wartości maksymalnej do minimalnej wynoszącym 1,47 (23%) w stanie stacjonarnym przy codziennym dawkowaniu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) u zdrowych ochotników wynosiła 2,5 godziny (zakres: od 2 do 6 godzin), a wchłanianie doustne jest prawie całkowite.

Wpływ pokarmu

Podawanie erdafitynibu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem wysokotłuszczowym nie powodowało istotnych klinicznie zmian C_{max} i AUC. Średnie AUC_∞ i C_{max} zmniejszyły się odpowiednio, o 6% i 14%, w przypadku jednoczesnego podawania erdafitynibu z posiłkiem wysokotłuszczowym. Mediana czasu do osiągnięcia t_{max} była opóźniona o około 1,5 godziny po podaniu z jedzeniem (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji erdafitynibu u pacjentów z rakiem wynosiła 0,411 l/kg. Erdafitynib w 99,7% wiązał się z białkami ludzkiego osocza, preferencyjnie z kwasną glikoproteiną α1.

Metabolizm**Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne****Balversa® (erdafitynib)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

Metabolizm jest główną drogą eliminacji erdafitynibu. Erdafitynib jest głównie metabolizowany u ludzi przez CYP2C9 i CYP3A4, z powstaniem głównego metabolitu O-demetylowanego. Udział CYP2C9 i CYP3A4 w całkowitym klirensie erdafitynibu szacuje się odpowiednio, na 39% i 20%. Niezmieniony erdafitynib był główną cząsteczką związaną z lekiem w osoczu, nie było krążących metabolitów.

Eliminacja

Średni całkowity pozorny klirens (CL/F) erdafitynibu wynosił 0,362 l/h u pacjentów z rakiem. Średni efektywny okres półtrwania erdafitynibu u pacjentów z rakiem wynosił 58,9 godzin.

Do 16 dni po pojedynczym doustnym podaniu znakowanego izotopem promieniotwórczym [^{14}C] - erdafitynibu, 69% dawki zostało odzyskane w kale (14-21% jako niezmieniony erdafitynib) i 19% w moczu (13% jako niezmieniony erdafitynib) u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu w zależności od wieku (21-92 lata), płci, rasy (biała, latynoska lub azjatycka), masy ciała (36-166 kg), łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek oraz łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie badano farmakokinetyki erdafitynibu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu między osobami z prawidłową czynnością nerek (bezwzględny GFR-MDRD [bezwzględny wskaźnik filtracji kłębuszkowej z modyfikacją diety w chorobach nerek] ≥ 90 ml/min), a osobami z łagodnymi (bezwzględny GFR-MDRD 60 do 89 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny GFR-MDRD 30 do 59 ml/min) w oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji. Nie są dostępne informacje na temat osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny GFR-MDRD poniżej 30 ml/min) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializy ze względu na rzadkość danych PK (n=7, 0,8%).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę erdafitynibu badano u uczestników z istniejącymi wcześniej łagodnymi (n=8) lub umiarkowanymi (n=8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasy A i B w skali Child-Pugh) oraz u zdrowych uczestników z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby (n=8). Całkowite AUC_{∞} wynosiło odpowiednio, 82% i 61%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Całkowite C_{max} wynosiło odpowiednio, 83% i 74%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. AUC_{∞} wolnej frakcji wynosiło odpowiednio, 95% i 88%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} wolnej frakcji wynosiło odpowiednio, 96% i 105%, u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu u osób z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby. Farmakokinetyka erdafitynibu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest nieznana z powodu ograniczonych danych.

Interakcje lekowe

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

Wskazanie

Wpływ inhibitorów P-gp na erdafitynib

Erdafitynib jest substratem dla P-gp. Nie przewiduje się, aby inhibitory P-gp wpływały na farmakokinetykę erdafitynibu w sposób istotny klinicznie.

Wpływ środków obniżających kwasowość na erdafitynib

Erdafitynib ma odpowiednią rozpuszczalność w zakresie pH od 1 do 7,4. Nie przewiduje się, aby środki obniżające kwasowość (np. leki zobojętniające, antagoniści H₂ lub inhibitory pompy protonowej) wpływały na biodostępność erdafitynibu.

Wpływ sewelameru na erdafitynib

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce erdafitynibu u pacjentów przyjmujących sewelamer.

Produkt Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium (patrz punkt 5.1 ChPL).

Leczenie produktem Balversa powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa lekarz musi uzyskać potwierdzenie występowania wrażliwej (wrażliwych) mutacji genu *FGFR3* (patrz punkt 5.1 ChPL) ocenione za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) posiadającego oznakowanie CE i odpowiadającego zamierzonemu celowi. Jeśli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* oznaczony znakiem CE nie jest dostępny, należy zastosować alternatywny zwalidowany test.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Balversa wynosi 8 mg doustnie raz na dobę. Dawka ta powinna zostać utrzymana, a stężenie fosforanów w surowicy należy ocenić między 14 a 21 dniem po rozpoczęciu leczenia. Dawkę należy zwiększyć do 9 mg raz na dobę, jeśli stężenie fosforanów w surowicy wynosi <9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l), i nie występuje toksyczność polekowa. Jeśli stężenie fosforanów wynosi 9,0 mg/dl lub więcej, należy zastosować odpowiednie modyfikacje dawki podane w tabeli 2. Po 21. dniu stężenie fosforanów w surowicy nie powinno wpływać na decyzję o zwiększaniu dawki.

Jeśli wystąpią wymioty w dowolnym momencie po przyjęciu produktu Balversa, kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Balversa, można ją przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Następnego dnia należy wznowić regularne dawkowanie produktu Balversa. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmniejszanie dawki i postępowanie z działaniami niepożądanymi

Zalecany schemat zmniejszania dawki znajduje się w tabelach od 1 do 5.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki produktu Balversa

Dawka		1. redukcja dawki	2. redukcja dawki	3. redukcja dawki	4. redukcja dawki	5. redukcja dawki
9 mg (np. trzy tabletki 3 mg)	→	8 mg (np. dwie tabletki 4 mg)	6 mg (dwie tabletki 3 mg)	5 mg (jedna tabletka 5 mg)	4 mg (jedna tabletka 4 mg)	STOP
8 mg (np. dwie tabletki 4 mg)	→	6 mg (dwie tabletki 3 mg)	5 mg (jedna tabletka 5 mg)	4 mg (jedna tabletka 4 mg)	STOP	

Postępowanie w przypadku hiperfosfatemii

Hiperfosfatemia jest spodziewanym, przemijającym działaniem farmakodynamicznym inhibitorów FGFR (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL). Należy oceniać stężenie fosforanów przed podaniem pierwszej dawki, a następnie kontrolować co miesiąc. W przypadku podwyższonego stężenia fosforanów u pacjentów leczonych produktem Balversa należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki zawartymi w tabeli 2. W przypadku utrzymującego się podwyższonego stężenia fosforanów należy rozważyć dodanie produktu wiążącego fosforany niezawierającego wapnia (np. węglanu sewelameru) (patrz tabela 2).

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki na podstawie stężenia fosforanów w surowicy przy stosowaniu produktu Balversa po zwiększeniu dawki

Stężenie fosforanów w surowicy	Postępowanie z produktem Balversa
W przypadku stężenia fosforanów >5,5 mg/dl należy ograniczyć spożycie fosforanów do 600–800 mg/dobę	
<6,99 mg/dl (<2,24 mmol/l)	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
7,00–8,99 mg/dl (2,25–2,90 mmol/l)	Kontynuować leczenie produktem Balversa. Rozpocząć podawanie z jedzeniem produktu wiążącego fosforany, aż stężenie fosforanów wyniesie <7,00 mg/dl. Zmniejszenie dawki należy wdrożyć w przypadku utrzymującego się stężenia fosforanów w surowicy ≥7,00 mg/dl przez okres 2 miesięcy lub w przypadku wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych lub dodatkowych zaburzeń elektrolitowych związanych z przedłużającą się hiperfosfatemią.
9,00–10,00 mg/dl (≥2,91–3,20 mmol/l)	Wstrzymać leczenie produktem Balversa do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do wartości <7,00 mg/dl (zalecane cotygodniowe badania). Rozpocząć podawanie z jedzeniem produktu wiążącego fosforany, aż stężenie fosforanów w surowicy powróci do wartości <7,00 mg/dl. Ponownie rozpocząć leczenie na tym samym poziomie dawki (patrz tabela 1).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

	Zmniejszenie dawki należy wdrożyć w przypadku utrzymywania się stężenia fosforanów w surowicy na poziomie $\geq 9,00$ mg/dl przez okres 1 miesiąca lub w przypadku wystąpienia dodatkowych zdarzeń niepożądanych lub dodatkowych zaburzeń elektrolitowych związanych z przedłużającą się hiperfosfatemią.
>10,00 mg/dl (>3,20 mmol/l)	Wstrzymać leczenie produktem Balversa do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do wartości <7,00 mg/dl (zalecane cotygodniowe badania). Ponownie rozpocząć leczenie na pierwszym zmniejszonym poziomie dawki (patrz tabela 1). Jeśli stężenie fosforanów w surowicy $\geq 10,00$ mg/dl utrzymuje się przez >2 tygodnie, produkt Balversa należy odstawić na stałe. Leczenie objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).
Znacząca zmiana wyjściowej czynności nerek lub hipokalcemia stopnia 3. spowodowana hiperfosfatemią.	Odstawić na stałe produkt Balversa. Postępowanie medyczne zgodnie z zaleceniami klinicznymi.
<i>Postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń wzroku</i>	
Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 3.	
Stopień nasilenia	Postępowanie z dawką produktu Balversa
Stopień 1. Bezobjawowe lub łagodne objawy; tylko obserwacje kliniczne lub diagnostyczne, lub nieprawidłowy wynik testu siatki Amslera.	Skierować na badanie okulistyczne. Jeśli badanie okulistyczne nie może zostać przeprowadzone w ciągu 7 dni, należy wstrzymać stosowanie produktu Balversa do czasu jego przeprowadzenia. Jeśli nie ma dowodów na toksyczność dla oczu w badaniu okulistycznym, należy kontynuować podawanie produktu Balversa w tej samej dawce. Jeśli na podstawie badania okulistycznego rozpoznano zapalenie rogówki lub nieprawidłowości siatkówki (np. CSR ^a), należy wstrzymać podawanie produktu Balversa do czasu ich ustąpienia. Jeśli objawy ustąpią w ciągu 4 tygodni od badania okulistycznego, leczenie należy wznowić od następnej niższej dawki. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1-2 tygodnie przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych. W przypadku braku nawrotu należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki.
Stopień 2. Umiarkowany; ograniczenie instrumentalnych czynności życia codziennego odpowiadających dla wieku	Natychmiast wstrzymać podawanie produktu Balversa i skierować na badanie okulistyczne. Jeśli nie ma dowodów na toksyczność dla oczu, po ustąpieniu objawów należy wznowić terapię erdafitynibem od następnej niższej dawki. W przypadku ustąpienia objawów (całkowite ustąpienie lub stabilizacja i brak objawów) w ciągu 4 tygodni od badania okulistycznego, należy wznowić leczenie produktem Balversa w kolejnej niższej dawce. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1 do 2 tygodni przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych.
Stopień 3. Ciężkie lub istotne medycznie, ale	Natychmiast wstrzymać podawanie produktu Balversa i skierować na badanie okulistyczne. Jeśli objawy ustąpią (całkowite ustąpienie lub stabilizacja i brak objawów) w ciągu 4 tygodni, leczenie produktem Balversa można

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

niezagrażające bezpośrednio wzrokowi; ograniczające samodzielne czynności życia codziennego. wznowić w dawce o 2 poziomy niższej. Po ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Balversa należy monitorować nawrót choroby co 1 do 2 tygodni przez miesiąc, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych. W przypadku nawrotu należy rozważyć trwałe odstawienie produktu Balversa.

Stopień 4.

Konsekwencje zagrażające wzrokowi; ślepotą (20/200 lub gorsza).

Trwałe zaprzestanie stosowania produktu Balversa. Kontrolować do całkowitego ustąpienia lub stabilizacji.

a – CSR- centralna retinopatia surowicza, patrz punkt 4.4 ChPL.

Zmiany paznokci, skóry i błon śluzowych

Podczas stosowania produktu Balversa obserwowano zmiany dotyczące paznokci, skóry i błon śluzowych. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących paznokci, skóry i błon śluzowych podczas stosowania produktu Balversa

Nasilenie działań niepożądanych	Postępowanie z dawką produktu Balversa
Zaburzenia paznokci	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa z ponowną oceną za 1-2 tygodnie. Jeśli wystąpi po raz pierwszy i zmniejszy się do stopnia ≤1. lub wyjściowego w ciągu 2 tygodni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce. Jeśli zdarzenie nawraca lub trwa >2 tygodnie, i zmniejszy się do ≤ stopnia 1. lub wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa, z ponowną oceną za 1-2 tygodnie. Po zmniejszeniu objawów do stopnia ≤1. lub wartości wyjściowej należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 4.	Zaprzestać stosowania produktu Balversa
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Wstrzymać leczenie produktem Balversa, jeśli u pacjenta występują jednocześnie inne działania niepożądane stopnia 2. związane z erdafitynibem. Wstrzymać leczenie produktem Balversa, jeśli pacjent był już leczony z powodu objawów przez ponad tydzień.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Jeśli leczenie produktem Balversa zostanie wstrzymane, należy ponownie ocenić stan za 1-2 tygodnie.
 Jeśli jest to pierwsze wystąpienie toksyczności i nasilenie zmniejszy się do stopnia ≤ 1 . lub wyjściowego w ciągu 2 tygodni, należy wznowić leczenie w tej samej dawce.
 Jeśli zdarzenie nawraca lub trwa > 2 tygodnie, i zmniejszy się do $\leq$ stopnia 1. lub wyjściowego, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.

Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa, ponownie oceniając stan kliniczny za 1-2 tygodnie. Po ustąpieniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.
Stopień 4.	Zaprzestać stosowania produktu Balversa.
Suchość w jamie ustnej	
Stopień 1.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 2.	Kontynuować podawanie produktu Balversa w dotychczasowej dawce.
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa (do 28 dni), z cotygodniową ponowną oceną stanu klinicznego. Po zmniejszeniu objawów do stopnia ≤ 1 . lub wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie od następnej niższej dawki.

Tabela 5: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Balversa

Inne działania niepożądane ^a	
Stopień 3.	Wstrzymać podawanie produktu Balversa do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub wyjściowego, a następnie można wznowić podawanie produktu Balversa w kolejnej niższej dawce
Stopień 4.	Na stałe zaprzestać stosowania

a – Dostosowanie dawki oceniano przy użyciu wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute dla zdarzeń niepożądanych (NCI CTCAEv5.0).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych (PK) nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących stosowania produktu Balversa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć alternatywne leczenie (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Balversa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć alternatywne leczenie (patrz punkt 5.2 ChPL).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

Przeciwwskazania

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie erdafitynibu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka urotelialnego.

Sposób podawania

Produkt Balversa jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki należy połykać w całości z posiłkiem lub bez posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Podczas stosowania produktu Balversa należy unikać spożywania grejpfrutów i pomarańczy sewilskich ze względu na silne hamowanie CYP3A4 (patrz punkt 4.5 ChPL).

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

Choroby oczu

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa należy wykonać wyjściowe badanie okulistyczne, w tym test siatki Amslera, funduskopię, badanie ostrości wzroku oraz, jeśli jest dostępne, optyczną koherentną tomografię (ang. *optical coherence tomography*, OCT). Balversa może powodować choroby oczu, w tym centralną retinopatię surowiczą (ang. *central serous retinopathy*, CSR) (zgrupowany termin obejmujący odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED)), powodujące ubytki pola widzenia (patrz punkty 4.7 i 4.8 ChPL). Ogólna częstość występowania centralnej retinopatii surowiczej była wyższa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (33,3%) w porównaniu z pacjentami w wieku ≥ 65 lat (33,3%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (28,8%). Zdarzenia RPED zgłaszano częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (6,3%) w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat (2,1%). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów w wieku 65 lat i starszych, a także pacjentów z klinicznie istotnymi chorobami oczu, takimi jak choroby siatkówki, w tym między innymi centralna retinopatia surowicza, zwyrodnienie plamki żółtej/siatkówki, retinopatia cukrzycowa i wcześniejsze odwarstwienie siatkówki (patrz punkt 4.8 ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy suchego oka wystąpiły u 16,7% pacjentów podczas leczenia produktem Balversa i u 0,3% pacjentów były stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.8 ChPL). Wszyscy pacjenci powinni stosować profilaktykę suchego oka lub leczenie z użyciem środków łagodzących objawy (na przykład sztuczne łzy, nawilżające lub natłuszczające żele lub maści do oczu) przynajmniej co 2 godziny w czasie aktywności. Ciężkie przypadki suchego oka związane z leczeniem powinny być oceniane przez okulistę.

Należy przeprowadzać comiesięczne badania okulistyczne, w tym badanie siatki Amslera w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące, a także w trybie pilnym w przypadku wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek nieprawidłowości, należy postępować zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli 3. Badanie okulistyczne powinno obejmować ocenę ostrości wzroku, badanie w lampie szczelinowej, funduskopię i optyczną koherentną tomografię. Pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli stosowanie produktu Balversa po wystąpieniu działań niepożądanych dotyczących oczu, należy bardzo dokładnie kontrolować, w tym wykonując kliniczne badania okulistyczne.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

Należy przerwać stosowanie produktu Balversa w przypadku wystąpienia CSR i odstawić go na stałe, jeśli CRS nie ustąpi w ciągu 4 tygodni lub jeśli jego nasilenie osiągnie stopień 4. W przypadku działań niepożądanych dotyczących oczu należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2 ChPL, Postępowanie w przypadku chorób oczu).

Hiperfosfatemia

Produkt leczniczy Balversa może powodować hiperfosfatemię. Długotrwała hiperfosfatemia może prowadzić do mineralizacji tkanek miękkich, kalcynozy skóry, kalcyfilaksji nieuremicznej, hipokalcemii, niedokrwistości, wtórnej nadczynności przytarczyc, skurczów mięśni, drgawek, wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca. Hiperfosfatemię zgłaszano we wczesnym okresie leczenia produktem Balversa, przy czym większość zdarzeń występowała w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy, a zdarzenia stopnia 3. występowały w ciągu pierwszego miesiąca.

Należy kontrolować hiperfosfatemię przez cały okres leczenia. Należy ograniczyć spożycie fosforanów w diecie (600-800 mg na dobę) i unikać jednoczesnego stosowania leków, które mogą zwiększać stężenie fosforanów w surowicy gdy stężenie fosforanów w surowicy wynosi $\geq 5,5$ mg/dl (patrz punkt 4.2 ChPL). Suplementacja witaminą D u pacjentów otrzymujących erdafitynib nie jest zalecana ze względu na potencjalny wpływ na zwiększenie stężenia fosforanów i wapnia w surowicy.

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy przekracza 7,0 mg/dl, należy rozważyć dodanie doustnego produktu wiążącego fosforany do czasu powrotu stężenia fosforanów w surowicy do $< 7,0$ mg/dl. Należy rozważyć przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwale odstawienie produktu Balversa w zależności od czasu trwania i nasilenia hiperfosfatemii zgodnie z tabelą 2 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Stosowanie z produktami, o których wiadomo, że wydłużają odstę QT

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Balversa z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstę QT lub produktami leczniczymi mogącymi wywoływać *torsades de pointes*, takimi jak przeciwartemiatyczne produkty lecznicze klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, ibutyliid), antybiotyki makrolidowe, SSRI (np. cytalopram, escyitalopram), metadon, moksyflokscyna i leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol i tiorydazyna).

Hipofosfatemia

Podczas leczenia produktem Balversa może wystąpić hipofosfatemia. Należy kontrolować stężenie fosforanów w surowicy podczas leczenia erdafitynibem i podczas przerw w leczeniu erdafitynibem. Jeśli stężenie fosforanów w surowicy spadnie poniżej normy, należy przerwać terapię obniżającą stężenie fosforanów i ograniczenia fosforanów w diecie (jeśli dotyczy). Ciężka hipofosfatemia może objawiać się dezorientacją, drgawkami, ogniskowymi objawami neurologicznymi, niewydolnością serca, niewydolnością oddechową, osłabieniem mięśni, rhabdomyolizą i niedokrwistością hemolityczną. Modyfikacja dawki - patrz punkt 4.2 ChPL. Reakcje hipofosfatemii były stopnia 3-4. u 1,0% pacjentów.

Zaburzenia paznokci

Zaburzenia paznokci, w tym onycholiza, odbarwienie paznokci i zanokcica, mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksycznego działania na paznokcie. Pacjentom należy zalecić leczenie zapobiegawcze, takie jak dobre praktyki higieniczne, dostępne bez recepty środki wzmacniające paznokcie w razie konieczności oraz kontrolę pod kątem

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

objawów zakażenia. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Zaburzenia skóry

Zaburzenia skóry, w tym suchość skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (ang. *palmarplantar erythrodysaesthesia*, PPES), łysienie i świąd mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy kontrolować i zapewnić im opiekę wspomagającą, taką jak unikanie niepotrzebnej ekspozycji na światło słoneczne oraz nadmiernego stosowania mydła i kąpeli. Pacjenci powinni regularnie stosować środki nawilżające i unikać produktów perfumowanych. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Reakcje nadwrażliwości na światło

Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na słońce, nosząc odzież ochronną i (lub) filtry przeciwsłoneczne ze względu na potencjalne ryzyko reakcji fototoksycznych związanych z leczeniem produktem Balversa.

Zaburzenia błony śluzowej

Zapalenie jamy ustnej i suchość w jamie ustnej mogą występować bardzo często podczas leczenia produktem Balversa (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentom należy doradzić, aby w przypadku nasilenia się objawów zwrócili się o pomoc lekarską. Pacjentów należy kontrolować i zapewnić im leczenie wspomagające, takie jak odpowiednia higiena jamy ustnej, płukanie jamy ustnej sodą oczyszczoną 3 lub 4 razy na dobę w razie konieczności oraz unikanie pikantnych i (lub) kwaśnych pokarmów. Leczenie produktem Balversa należy przerwać lub zmodyfikować w zależności od toksyczności związanej z erdafitynibem, jak opisano w tabeli 4.

Badania laboratoryjne

U pacjentów otrzymujących produkt Balversa zgłaszano zwiększenie stężenia kreatyniny, hiponatremię, zwiększenie aktywności aminotransferaz i niedokrwistość (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia produktem Balversa należy regularnie kontrolować morfologię krwi i skład chemiczny surowicy w celu monitorowania tych zmian.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

W oparciu o mechanizm działania i wyniki badań na zwierzętach dotyczących reprodukcji, erdafitynib jest embriotoksyczny i teratogeny (patrz punkt 5.3 ChPL). Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy zalecić pacjentkom w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6). Należy zalecić pacjentom płci męskiej stosowanie skutecznej antykoncepcji (np. prezerwatywy) i nieoddawanie i nieprzechowywanie nasienia w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkt 4.6 ChPL).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Balversa u kobiet w wieku rozrodczym zaleca się wykonanie testu ciążowego z użyciem wysoce czułego testu.

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub CYP3A4

Jednoczesne stosowanie produktu Balversa z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9 lub silnymi inhibitorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki (patrz punkt 4.5 ChPL).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Charakterystyka produktu leczniczego – Balversa (erdafitynib)

Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Balversa z silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne stosowanie produktu Balversa z umiarkowanymi induktorami CYP3A4 wymaga dostosowania dawki (patrz punkt 4.5 ChPL).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Jednoczesne stosowanie produktu Balversa może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Pacjentkom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić stosowanie alternatywnego środka antykoncepcyjnego, na który nie mają wpływu induktory enzymów (np. niehormonalnej wkładki wewnątrzmacicznej) lub dodatkowego niehormonalnego środka antykoncepcyjnego (np. prezerwatywy) podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Balversa (patrz punkty 4.5 i 4.6 ChPL).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

Leczenie produktem Balversa powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

* prezentacje leku uwzględnione we wniosku o refundację.

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Balversa nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/12/2024).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Balversa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium. Zgodnie z zapisami w punkcie 5.1. ChPL pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (*ChPL Balversa 2024*).

Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują

kryteria ogólne:

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

- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;

oraz kryteria szczegółowe:

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*;
- 3) z progresją radiologiczną choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów).

5 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym (poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym) lub przerzutowym rakiem urotelialnym, 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) stosowanej w chorobie zaawansowanej (przy czym pacjenci z którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 z nawrotem do 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu choroby zaawansowanej).

Na chwilę obecną w programie lekowym B.141 refundowane są dwa inhibitory PD-1/PD-L1:

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

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

- z progresją choroby podczas lub po uprzedniej terapii podtrzymującej awelumabem, lub
- z nawrotem choroby podczas lub do 12 miesięcy po zakończeniu terapii uzupełniającej niwolumabem (tj. równoważnie w ciągu 24 miesięcy od inicjacji terapii niwolumabem).

Przyjmując jako punkt wyjścia liczbę nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego w Polsce (ICD-10: C67) wg KRN i uwzględniając kolejno zaczerpnięte z literatury: udział raka urotelialnego w liczbie rozpoznań C67, udział innych lokalizacji raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68), odsetek rozpoznań UC w stadium zaawansowanym i ryzyko progresji z wcześniejszych stadiów do stadium zaawansowanego, oszacowana roczna liczba chorych z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem urotelialnym wynosi ok. 3,5 tys. rocznie w pierwszych dwóch latach zakładanej refundacji wnioskowanej technologii

(lata 2026-2027), z czego ok. 1,0 tys. pacjentów rocznie kwalifikowałoby się do zastosowania awelumabu w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące. Z kolei roczna liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia adiuwantowego niwolumabem, oszacowana w ramach analizy na budżet załączonej do wniosku refundacyjnego dla produktu Opdivo, wynosi ok. 500 chorych rocznie. Po uwzględnieniu kolejnych etapów oszacowania (progresja po zastosowaniu awelumabu, wczesny nawrót po zastosowaniu niwolumabu, odsetek kwalifikujący się do kolejnej linii leczenia, potwierdzenie obecności zmian w genie *FGFR3*, **maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii** (tj. liczebność populacji przy założeniu stosowania inhibitorów PD-1 i PD-L1 u 100% chorych spełniających kryteria leczenia w programie B.141.FM. oraz 100% testowanych w kierunku mutacji genu *FGFR3*), oszacowano na **138 i 151 pacjentów** rocznie kolejno w 2026 i 2027 roku.

Poszczególne etapy oszacowania maksymalnego potencjału dla erdafitynibu w pierwszych dwóch latach po zakładanym objęciu refundacją produktu Balversa ze środków budżetowych (2026-2027), przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalny potencjał) dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z zaawansowanym rakiem urotelialnym</i>					
1	Liczba nowych zachorowań na raka pęcherza u osób dorosłych (ICD-10: C67)	-	10 862	11 046	Prognoza na podst. Globocan + KRN
2	w tym: rak urotelialny	90% z (1)	9 776	9 942	<i>Chłosta 2013, Książek 2022, Martin 2016</i>
3	Inne lokalizacje raka urotelialnego (ICD-10: C61, C65, C66, C68)	8,9% z (2)+(3)	957	973	<i>Bhatt 2012, Eylert 2013</i>
4	Łączna liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (wszystkie lokalizacje)	-	10 733	10 915	Suma (2)+(3)
5	Liczba chorych w stopniu IV zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	19,2% z (4)	2 057	2 092	<i>Aly 2020</i>
6	Liczba chorych w stopniu III zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy	80,8% z (4)	8 676	8 823	<i>Aly 2020</i>
7	W tym: chorzy, u których wystąpi progresja do stadium zaawansowanego	16,9% z (6)	1 466	1 491	<i>Stein 2001</i>
8	Łączna liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka urotelialnego	-	3 523	3 582	Suma (5)+(7)

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
<i>Populacja z nawrotem [REDACTED] niwolumabem w terapii uzupełniającej</i>					
9	rak naciekający błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0	-	497	505	Na podstawie AWA Opdivo 2023
10	Liczba chorych włączanych na terapię uzupełniającą inhibitorem PD-1 (niwolumabem)	100% z (9)	497	505	Założenie (maksymalny potencjał)
11	Liczba chorych z nawrotem [REDACTED]	32-41% z (10)	202 *	163	[REDACTED]
12	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	77,7% z (11)	157	127	na podst. CheckMate 274 (Galsky 2024)
<i>Populacja z progresją w trakcie lub po zastosowaniu awelumabu w terapii podtrzymującej</i>					
13	Liczba chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego	49,8% z (8)	1 754	1 783	Maráz 2023
14	w tym chorzy otrzymujący chemioterapię opartą na platynie	91,8% z (13)	1 609	1 637	Maráz 2023
15	w tym chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po CTH	69% z (14)	1 110	1 129	Średnia z von der Maase 2000, Dogliotti 2007, Bellmunt 2012
16	w tym: stan sprawności ECOG 0-1	90,7% z (15)	1 007	1 024	Barthélémy 2024
17	Liczba chorych włączanych na terapię podtrzymującą inhibitorem PD-L1 (awelumabem)	100% z (16)	1 007	1 024	Założenie (maksymalny potencjał)
18	Liczba chorych z progresją w trakcie lub po zakończeniu terapii podtrzymującej awelumabem	79-91% z (17)	797	934	Modelowanie przepływu leczonych na podstawie krzywej DFS z badania RWE (Moon 2024)
19	w tym: chorzy otrzymujący dalszą linię leczenia	70,2% z (18)	559	656	Barthélémy 2024
<i>Populacja docelowa dla erdafitynibu (maksymalny potencjał)</i>					
20	Liczba chorych z nawrotem [REDACTED] (niwolumab w leczeniu uzupełniającym) lub z progresją po zastosowaniu inhibitora PD-L1 (awelumab w leczeniu podtrzymującym), kwalifikujących się do dalszego leczenia	-	717	782	Suma (12)+(19)
21	w tym: stan sprawności ECOG 0-2	100% z (20)	717	782	Założenie, uzasadnione wymaganym dobrym stanem sprawności (ECOG 0-

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z neresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Krok oszacowania	Wskaźnik epidemiologiczny / kryterium kwalifikacji	Odsetek (ze wskazanego kroku oszacowania)	Liczba pacjentów: 2026 r.	Liczba pacjentów: 2027 r.	Źródło
					1) podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1
22	w tym: testowani w kierunku mutacji genu <i>FGFR3</i>	100% z (21)	717	782	Założenie własne (maksymalny potencjał)
23	w tym: potwierdzone występowanie wrażliwej mutacji genu <i>FGFR3</i>	19,3% z (22)	138	151	średnia z <i>Loriot 2023</i> , <i>Helsten 2016</i> , <i>Basin 2024</i>
Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii)			138	151	

* w 2026 r. doliczono populację „zastaną”, tj. pacjentów, u których nawrót po leczeniu niwolumabem wystąpił w latach 2024-2025 i którzy dożywają 2026 r.

Realna wielkość populacji docelowej na lata 2026-2027, uwzględniająca prognozowane w oparciu o historyczne dane NFZ rozpowszechnienie awelumabu i niwolumabu w programie B.141, wynosi kolejno **81 i 90 pacjentów** w latach 2026 i 2027. Szczegółowe oszacowanie zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet produktu Balversa.

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Balversa nie podlegał ocenie przed Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Balversa stosowanego w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania leku Balversa odnaleziono na stronach: CADTH (*CADTH 2024*), NCPE (*NCPE 2024*), NICE (*NICE 2025*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 14 stycznia 2025 r.

Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Balversa.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja refundacyjna*	Uwagi
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2024	negatywna	<u>Wnioskowane wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> , którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii zawierającą inhibitor PD-1/ PD-L1 w leczeniu choroby nieresekcyjnej lub przerzutowej.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	2024	pozytywna, z ograniczeniami (draft)	<u>Wnioskowane wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> , u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii, w tym w ciągu 12 miesięcy od terapii neoadjuwantowej lub adiuwantowej. Erdafitynib nie powinien być stosowany u pacjentów kwalifikujących się do terapii inhibitorami PD-1/ PD-L1, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2025	negatywna (draft)	<u>Wnioskowane wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC ze zmianami genetycznymi <i>FGFR</i> . Planowana data wydania ostatecznej rekomendacji: 22 maja 2025 r.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	ocena w toku	<u>Wnioskowane wskazanie:</u> do leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjnym lub z przerzutami, lokalnie zaawansowanym UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi <i>FGFR3</i> , którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii zawierającą inhibitor PD-1/ PD-L1 w leczeniu choroby nieresekcyjnej lub przerzutowej. Planowana data wydania rekomendacji: nieznana.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	–	–	–
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	–	–	–
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–

* uwzględniono wyłącznie pełne oceny HTA tj. z wykluczeniem np. ocen prowadzonych w procedurze wczesnego dostępu (stosowanej m.in. we Francji).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Irlandzka agencja NCPE po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) zaopiniowała, że nie ma konieczności przeprowadzania pełnej oceny HTA i zarekomendowała nieobejmowanie leku Balversa finansowaniem ze środków publicznych po cenie przedłożonej przez Wnioskodawcę. Erdafitynib oceniano we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii zawierającą inhibitor PD-1/ PD-L1 w leczeniu choroby nieresekcyjnej lub przerzutowej (NCPE 2024).

Kanadyjska agencja CADTH/ CDA-AMC rozpoczęła ocenę leku Balversa we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi *FGFR3*, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii terapii, w tym w ciągu 12 miesięcy od terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Przy czym erdafitynib nie powinien być stosowany u pacjentów kwalifikujących się do terapii inhibitorami PD-1/PD-L1, którzy nie otrzymali wcześniej takiej terapii. W grudniu 2024 r. opublikowano draft rekomendacji, w którym stwierdza się, że należy finansować lek w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia kryteriów opisanych w tabeli poniżej (CADTH/ CDA-AMC 2024).

Tabela 21. Warunki objęcia refundacją przez CADTH (CADTH/ CDA-AMC 2024).

Warunki objęcia refundacją	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia
Rozpoczęcie leczenia refundowanego		
1. Erdafitynib powinien być refundowany u chorych na Ia/mUC z obecnością podatnych na leczenie zmian genetycznych <i>FGFR3</i> , którzy wykazują progresję choroby podczas lub po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii, w tym w ciągu 12 miesięcy od terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej.	Zgodne z kryteriami włączenia do badania <i>THOR</i> i wskazaniem klinicznym. Eksperci kliniczni konsultowani przez CDA-AMC potwierdzili, że jest to zgodne z obecną praktyką kliniczną w Kanadzie.	—
2. Leczenie erdafitynibem powinno być inicjowane po potwierdzeniu obecności podatnej na leczenie zmiany genetycznej <i>FGFR3</i> za pomocą zwalidowanego testu.	Wskazanie kliniczne wymaga potwierdzenia co najmniej jednej zmiany genetycznej <i>FGFR3</i> i jest to zgodne z kryteriami włączenia do badania <i>THOR</i> .	Podjęcie takiego działania będzie wymagać uwzględnienia dostępności miejsc testowania w prowincjach i terytoriach Kanady; na przykład obecnie jedno miejsce testowania znajduje się w Ontario, a jedno w Quebecu, co umożliwia testowanie <i>FGFR3</i> we wszystkich innych prowincjach. Nie zidentyfikowano informacji dotyczących dostępności testów w Yukonie, Terytoriach Północno-Zachodnich lub Nunavut.

Warunki objęcia refundacją	Uzasadnienie	Wskazówki dotyczące wdrożenia
3. Erdafitynib nie powinien być refundowany u pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia, ale nie otrzymali wcześniej inhibitorów receptora programowanej śmierci 1 (PD-1) lub liganda PD-1 (PD-L1).	Na podstawie wskazania klinicznego oraz kryteriów włączenia do badania <i>THOR</i> , w zgodzie z opinią ekspertów klinicznych.	–
Przerwanie leczenia		
4. Refundacja erdafitynibu powinna zostać zakończona w przypadku:		
4.1. znaczącej klinicznie progresji choroby, ocenionej za pomocą obrazowania i kryteriów klinicznych.	Zgodne z kryteriami stosowanymi w badaniu <i>THOR</i> oraz opinią ekspertów klinicznych konsultowanych przez CDA-AMC.	–
4.2. nietolerancji leczenia lub niemożności do opanowania toksyczności związanej z lekiem.		
Przepisywanie leczenia		
5. Erdafitynib powinien być przepisywany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym.	Ma to na celu zapewnienie, że erdafitynib jest przepisywany odpowiednim pacjentom i że działania niepożądane są zarządzane optymalnie i terminowo.	–
Cena		
6. Obniżenie ceny leku.	ICER dla erdafitynibu wynosi 305 091 \$/QALY uzyskane w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza (obejmującą docetaksel i paklitaksel). Aby erdafitynib osiągnął ICER uzasadniający refundację na poziomie 50 000/QALY, konieczna byłaby redukcja ceny o 76%.	–
Możliwość wdrożenia		
7. Zachodzi konieczność rozwiązania problemu związanego z wdrożeniem refundacji erdafitynibu.	Przy zgłoszonej cenie należy rozwiązać kwestię niepewności związanej z wpływem na budżet, aby zapewnić możliwość wdrożenia, biorąc pod uwagę różnicę między szacunkami sponsora a wyliczeniami CDA-AMC.	–
8. Zachodzi konieczność rozwiązania organizacyjnych aspektów wykonalności przeprowadzania testów <i>FGFR3</i> .	Testy <i>FGFR3</i> są wymagane w celu określenia kwalifikowalności do leczenia erdafitynibem. Eksperti kliniczni konsultowani przez CDA-AMC wskazali, że wdrożenie rutynowych testów <i>FGFR3</i> może mieć wpływ na systemy opieki zdrowotnej.	–

Podobnie brytyjska agencja HTA NICE zaplanowała ocenę leku Balversa we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego UC ze zmianami genetycznymi *FGFR*. W chwili obecnej opublikowano draft rekomendacji, zgodnie z którym nie

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

rekomenduje się finansowania erdafitynibu w ocenianym wskazaniu. Wydanie ostatecznej rekomendacji zaplanowano na 22 maja 2025 r. (*NICE 2025*).

Również na portalu szkockiej agencji SMC zamieszczono informację o planowanym rozpoczęciu oceny leku Balversa we wskazaniu do leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjnym lub z przerzutami, lokalnie zaawansowanym UC z podatnymi na leczenie zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii zawierającą inhibitor PD-1/ PD-L1 w leczeniu choroby nieresekcyjnej lub przerzutowej, nie zamieszczono jednak przewidywanej daty ukończenia oceny (*SMC 2024*).

7 Dobór komparatorów

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

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

Zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym programie lekowym populację docelową dla leku Balversa będą stanowić dorośli chorzy na raka urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia z obecnością podatnych zmian genetycznych *FGFR* i z progresją radiologiczną choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia. Zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego Balversa oraz wnioskowanego programu wskazują, że pacjenci, którzy otrzymali neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapię lub immunoterapię i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały terapię ogólnoustrojową w leczeniu przerzutów (*ChPL Balversa 2024*).

Oznacza to, że populację docelową dla leku Balversa stanowią pacjenci leczeni w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, którzy na wcześniejszych etapach leczenia otrzymali inhibitor PD-L1 lub PD-1. W praktyce, w warunkach polskich leczenie lekiem Balversa będzie mogło być prowadzone po uprzednim zastosowaniu refundowanych schematów leczenia tj.:

- leczenia podtrzymującego awelumabem w pierwszej linii terapii w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium

uogólnienia, u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny, lub

- leczenia uzupełniającego niwolumabem (w przypadku raka naciekającego błonę mięśniową z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0²), z możliwością wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem chemioterapii opartej na cisplatynie, ale tylko u osób z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od podania jego ostatniej dawki (kwalifikujących się do programu zgodnie z omówionymi powyżej zapisami ChPL).

Należy przy tym zauważyć, że w sytuacji, gdy u chorego stwierdza się progresję choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitorem PD-1/PD-L1, czyli w warunkach polskich po leczeniu podtrzymującym awelumabem, w drugiej linii leczenia refundowany jest enfortumab wedotyny. Zastosowanie tego leku jest powszechnie rekomendowane na tym etapie leczenia i stanowi standard postępowania klinicznego w sytuacji progresji podczas lub po chemioterapii związkami platyny i ICI (Wysocki 2024, Valderrama 2022, NCCN 5.2024). Wnioskowana populacja refundacyjna dla erdafitynibu jest szersza od populacji refundacyjnej enfortumabu wedotyny pod względem stanu sprawności pacjentów – kwalifikacja do terapii lekiem Balversa będzie możliwa u chorych z ECOG 0-2, natomiast do terapii lekiem Padcev kwalifikowani są pacjenci z ECOG 0-1. Tym samym należy wskazać **enfortumab wedotyny jako podstawowy komparator dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu**, z wyłączeniem pacjentów z ECOG 2.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia erdafitynibem z szybką progresją (w okresie do 12 miesięcy) po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym niwolumabem, otrzymują, w ramach leczenia neoadjuwantowego lub jako leczenie choroby zaawansowanej po nawrocie (zgodnie z wytycznymi i standardową ścieżką postępowania), chemioterapię opartą na platynie i mogą otrzymać **enfortumab wedotyny**, który zatem będzie komparatorem także w tej populacji.

Jedynie pacjenci z ECOG 2 stanowią odrębną grupę, u których w warunkach polskich możliwe jest zastosowanie jedynie chemioterapii standardowej II linii.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako możliwe opcje leczenia taksany: docetaksel (Wysocki 2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019) lub paklitaksel (2024 [I,B], Warren 2019, Merseburger 2019), a

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

także winfluninę (Wysocki 2024 [I,B], Valderrama 2022, Merseburger 2019) lub gemcytabinę (NCCN 5.2024), przy czym winflunina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu UC (leki zawierające docetaksel mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Na rzeczywiste wykorzystanie chemioterapii standardowej wskazują również opinie ekspertów ankietowanych przez AOTMiT w trakcie rozpatrywania wniosku o refundację leku Bavencio, gdzie chemioterapia standardowa była wymieniana jako opcja leczenia II linii (AOTMiT 169/2021). Z tego względu, kierując się opiniami ekspertów odnoszącymi się do praktyki polskiej oraz mając na uwadze polskie wytyczne kliniczne (Wysocki 2024) należy wskazać **chemioterapię standardową, a zwłaszcza refundowane taksany, jako komparator dodatkowy dla erdafitynibu w rozpatrywanym wskazaniu.**

8 Dobór punktów końcowych

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

Rak urotelialny jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, następstwem analizowanego problemu zdrowotnego są m.in.: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia (AOTMiT 117/2019).

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

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

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ocenie należy poddać zdarzenia niepożądane powiązane z przyjmowaniem leku Balsersa tj.: hiperfosfatemia, hipofosfatemia, zaburzenia wzroku (retinopatia siarowicza, objawy suchego oka), zdarzenia niepożądane dotyczące paznokci (onycholiza, odbarwienie paznokci i zanokcica), skóry (suchość skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie

i świąd) i błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej i suchość w jamie ustnej). Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

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

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

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

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Balversa w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1 w nieresekcyjnym lub przerzutowym stadium, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG - histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i>	- rak urotelialny we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego, z możliwością leczenia radykalnego - brak wcześniejszego leczenia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia lub na etapie leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego, o ile wykazano progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki lub brak informacji o takim leczeniu

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• 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) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów) • obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1	• brak odpowiednich zmian genetycznych <i>FGFR3</i> • obecność przeciwwskazań określonych w ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	erdafitynib w monoterapii, dawkowany zgodnie z ChPL Balversa® (ERDA)	• erdafitynib dawkowany niezgodnie z ChPL • erdafitynib w skojarzeniu z chemioterapią, immunoterapią lub innym leczeniem przeciwnowotworowym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• enfortumab wedotyny, dawkowany zgodnie z ChPL Padcev® (EV) • chemioterapia standardowa (CTH) Z uwagi na brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących ERDA vs EV uwzględniono publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego: • badania z randomizacją porównujące EV vs CTH • skorygowane porównania pośrednie ERDA vs EV	• inhibitory PD-1/PD-L1 • terapie eksperymentalne
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• skuteczność: ○ przeżycie całkowite (OS) ○ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ○ odpowiedź na leczenie (ORR) ○ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ○ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ○ kontrola choroby (DCR)	• farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	- o jakość życia i inne PROs • bezpieczeństwo	
	• ERDA: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną • ERDA: badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) • w przypadku braku pierwotnych badań porównujących EV z wybranymi komparatorami: badania RCT oceniające komparator, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, skorygowane porównania pośrednie z komparatorem - opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne typy publikacji (doniesienia konferencyjne, rekordy rejestrów, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań posiadających publikację pełnotekstową	• badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • analizy ścieżek terapii w praktyce klinicznej, nie prezentujące wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej • opracowania wtórne

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

9.2 Analiza ekonomiczna

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

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

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

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

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Balversa. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 24. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	E –Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
EAU 2024 [Cathomas 2022, Witjes 2024, Witjes 2024a, Rouprêt 2023, Masson-Lecomte 2024]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne 4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: - A – Rekomendacja oparta o wysokiej jakości, jednoznaczne dowody naukowe, w tym ≥ 1 badanie z randomizacją - B – Rekomendacja oparta o wyniki poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych, bez badania z randomizacją - C – Rekomendacja podjęta pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych o dobrej jakości odnoszących się do analizowanego problemu
NCCN 2024, wersja 5.2024 [NCCN 5.2024]	Poziom dowodów naukowych: 1a – Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną 1b – ≥ 1 badanie z randomizacją 2a – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją 2b – ≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe 3 – Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne 4 – Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków. Kategoria rekomendacji: 1 – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe 2A – Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 2B – Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości 3 – Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych
SEOM/SOGUG 2021 [Valderrama 2022]	Poziom dowodów naukowych (LoE): - I – Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności - II – Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności - III – Prospektywne badania kohortowe - IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
Balversa® (erdafitynib)	w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Organizacja, rok (źródło)	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	• V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej Stopień rekomendacji (SoR): • A – Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja. • B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane. • C – Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna. • D – Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane. • E – Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.
SITC 2021 [Galsky 2021]	Zalecenia panelu ekspertów oparte na dowodach naukowych i konsensusie były udoskonalane w trakcie procesu opracowywania, aby uzyskać jak najwyższy możliwy poziom zgody wśród ekspertów. Minimalny próg zgody został zdefiniowany jako 75% aprobaty wśród członków głosujących. Dowody wspierające zalecenia panelu zostały ocenione według poziomów dowodów opracowanych przez <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i>. Zalecenia, które nie miały przypisanego poziomu dowodów, opierały się na konsensusie ekspertów. • 1 – przegląd systematyczny lub metaanaliza • 2 – badanie z randomizacją lub badanie obserwacyjne z dramatycznym efektem • 3 – badanie kohortowe kontrolowane nierandomizowane lub badanie kontrolne z obserwacją • 4 – seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kontrolowane historycznie • 5 – wnioskowanie oparte na mechanizmie działania
CUA/GUMOC 2019 (Kana) [Warren 2019]	• Przeprowadzono przegląd literatury oceniający badania dotyczące nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego, z większym naciskiem na badania randomizowane o charakterze prospektywnym. Przeszukano bazy Medline, Embase i PubMed, a także inne opublikowane wytyczne, aby zidentyfikować odpowiednie badania. Sporządzono podsumowanie dowodów wraz z wstępnymi zaleceniami dotyczącymi różnych aspektów postępowania w zaawansowanym raku urotelialnym. Dokument ten został rozesłany członkom GUMOC do przeglądu i dyskusji, w wyniku czego osiągnięto wspólną opinię.
SIU-ICUD 2018 (międzynarodowe) [Merseburger 2019]	nie przedstawiono

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.2 Opis komparatora – enfortumab wedotyny

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Padcev z dnia 27 września 2024 r. (*ChPL Padcev 2024*).

Tabela 25. Opis komparatora – enfortumab wedotyny.

Opis komparatora – enfortumab wedotyny		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1615/001 EU/1/21/1615/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	13.04.2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27 września 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC		L01FX13
Dostępne preparaty		Padcev 20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Padcev 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

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

Właściwości farmakokinetyczne**Dystrybucja**

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Wydalanie

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

Specjalne grupy pacjentów*Osoby starsze*

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

Rasa i płeć

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Przewidywania modelowania farmakokinetycznego oparte na fizjologii

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

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

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

Badania w warunkach in vitro

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

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

Wskazanie

inhibitorem pompy eksportującej kwasy żółciowe (ang. *Bile Salt Export Pump*, BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ani OATP1B3 w stężeniach istotnych klinicznie.

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

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

Dawkowanie

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

Tabela 1. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku działań niepożądanych:

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

Modyfikacje dawki

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

Opis komparatora – enfortumab wedotyny		
	Działanie niepożądane	Ciężkość* Modyfikacja dawki*
	Reakcje skórne	Podejrzewany zespół Stevensa-Johnsona (ang. <i>StevensJohnson Syndrome</i> , SJS) lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN), lub zmiany pęcherzowe
		Natychmiast wstrzymać podawanie i objąć pacjenta opieką specjalistyczną
		Potwierdzony SJS lub TEN Stopień 4. lub nawracający stopień 3.
	Hiperlikemia	Zakończyć leczenie
		Pogorszenie stopnia 2. Stopień 2. z gorączką Stopień 3.
		- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1. - Rozważyć objęcie pacjenta opieką specjalistyczną 4 - Wznović podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i> , ILD)	- Wstrzymać podawanie, dopóki zwiększone stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości ≤13,9 mmol/l (≤250 mg/dl) - Wznović leczenie w tej samej dawce
		Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1., następnie wznowić podawanie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz Tabela 1)
	Neuropatia obwodowa	Stopień ≥3.
		Zakończyć leczenie
		Stopień 2
		- Wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1. - W przypadku pierwszego wystąpienia wznowić leczenie w tej samej dawce - W przypadku nawrotu wstrzymać podawanie do uzyskania stopnia ≤1., a następnie wznowić leczenie w dawce zmniejszonej o jeden stopień (patrz Tabela 1)
		Stopień ≥3.
		Zakończyć leczenie

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

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

Specjalne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Przeciwwskazania

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy dokładnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje skórne

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

Reakcje skórne związane z podawaniem enfortumabu wedotyny są wynikiem jego wiązania do nektyny-4 ulegającej ekspresji w skórze. W przypadku wystąpienia gorączki lub objawów grypopodobnych, które mogą być pierwszymi objawami ciężkiej reakcji skórnej, należy obserwować pacjentów.

Donoszono o występowaniu reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w związku ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, głównie w postaci wysypki plamisto-grudkowej. Częstość występowania reakcji skórnych była większa, gdy enfortumab wedotyny podawano w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały również skórne działania niepożądane o ciężkim nasileniu, w tym SJS i TEN, ze skutkiem śmiertelnym, głównie w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

Należy monitorować pacjentów w kierunku reakcji skórnych, począwszy od pierwszego cyklu i przez cały czas leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego można rozważyć odpowiednie leczenie, takie jak miejscowe podawanie kortykosteroidów i podawanie leków przeciwhistaminowych. W razie podejrzenia SJS lub TEN, lub w przypadku wystąpienia zmian pęcherzowych należy natychmiast wstrzymać leczenie i objąć pacjentów opieką specjalistyczną; potwierdzenie histologiczne, w tym rozważenie wykonania kilku biopsji, ma kluczowe znaczenie dla wczesnego rozpoznania, ponieważ diagnoza i interwencja mogą poprawić rokowanie. Należy trwale odstawić produkt leczniczy Padcev w przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, reakcji stopnia 4. lub nawracających ciężkich reakcji skórnych. W przypadku pogorszenia reakcji stopnia 2., wystąpienia reakcji stopnia 2. z gorączką lub wystąpienia reakcji skórnych stopnia 3. należy wstrzymać leczenie do uzyskania stopnia ≤ 1 . i rozważyć objęcie pacjentów opieką specjalistyczną. Wznówić leczenie w tej samej dawce lub rozważyć zmniejszenie dawki o jeden stopień (patrz punkt 4.2 ChPL).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

U pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny występowały nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD o ciężkim nasileniu, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Częstość występowania nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu, była większa podczas podawania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w porównaniu do enfortumabu wedotyny podawanego w monoterapii (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD, takich jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniach radiologicznych. W przypadku zdarzeń stopnia ≥ 2 . należy podać kortykosteroidy (np. prednizon lub jego odpowiednik w dawce początkowej 1-2 mg/kg mc./dobę, którą następnie należy stopniowo zmniejszać). Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia 2. i rozważyć zmniejszenie dawki. Należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Padcev w przypadku nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD stopnia ≥ 3 . (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i kwasica ketonowa cukrzycowa (ang. *Diabetic Ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zgonów, występowały u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie lub bez niej, leczonych enfortumabem wedotyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z wcześniej istniejącą hiperglikemią lub wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI ≥ 30 kg/m²). Pacjentów ze stężeniem HbA1c $\geq 8\%$ w punkcie wyjściowym wykluczono z badań klinicznych. Przed podaniem dawki i okresowo przez cały czas trwania leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy monitorować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą lub narażonych na ryzyko cukrzycy bądź hiperglikemii. Jeżeli stężenie glukozy jest podwyższone,

Opis komparatora – enfortumab wedotyny

tj. ma wartość $>13,9$ mmol/l (>250 mg/dl), należy odstawić produkt leczniczy Padcev do czasu aż stężenie glukozy nie zmniejszy się do wartości $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Neuropatia obwodowa

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

Zaburzenia oka

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

Wynaczynienie w miejscu podania wlewu

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

Toksyczność dla zarodka lub płodu i antykoncepcja

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

Informacja dla pacjenta

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora – enfortumab wedotyny

Obecnie produkt leczniczy Padcev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024) w leczeniu drugiej lub trzeciej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – enfortumab wedotyny.

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.3 Opis komparatora – chemioterapia standardowa

Jako reprezentantów chemioterapii standardowej opisano docetaksel oraz paklitaksel. Poniższe opracowania powstały w oparciu o charakterystykę produktów leczniczych Docetaxel Accord z dnia 30.07.2024 r. (*ChPL Docetaxel Accord 2024*) oraz Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r. (*ChPL Paclitaxel Kabi 2021*).

Tabela 27. Opis komparatora – chemioterapia standardowa –docetaksel.

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel

Dostępne preparaty

- Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Właściwości farmakodynamiczne**Mechanizm działania**

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne**Właściwości farmakokinetyczne****Wchłanianie**

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem ¹⁴C. Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butyłowych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel

	ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego. Specjalne grupy pacjentów Wiek i płeć Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu. Zaburzenia czynności wątroby U niewielkiej liczby pacjentów (n = 23), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5$-krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa $\geq 2,5$-krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27% (patrz punkt 4.2). Zatrzymanie płynów Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.
Wskazanie	Zgodnie z obowiązującą ChPL lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu UC.
Dawkowanie i sposób podawania	W ChPL nie zamieszczono dawkowania dla docetakselu stosowanego w leczeniu UC.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Pacjenci z liczbą neutrofilów $< 1\,500$ komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku. Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 oraz 4.4 ChPL). Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem. W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu (patrz punkt 4.2 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Układ krwiotwórczy Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetaksem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetaksem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/mm³ (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetaksem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego (patrz punkt 4.2 ChPL). Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetaksem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel

CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Reakcje żołądkowo-jelitowe

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Reakcje skórne

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

Zatrzymanie płynów

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel

przypadkami zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5 fluorouracylem i (lub) cyklofosfamidem (patrz punkt 4.8 ChPL). Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

Zespół rozpadu guza

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

Inne

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

Substancje pomocnicze

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Tabela 28. Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel.

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 18327
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.06.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2018 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10.03.2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksony)
Kod ATC		L01CD01
Dostępne preparaty		• Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje je zapobiegając ich depolimeryzacji. Wynikiem tego działania jest zahamowanie prawidłowej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, niezbędnej dla podstawowych czynności komórki związanej z interfazą i podziałem mitotycznym. Dodatkowo paklitaksel powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub skupisk mikrotubul w trakcie całego cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Właściwości farmakokinetyczne Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowe zmniejszenie stężenia w osoczu.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel

Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m² pc. i 175 mg/m² pc. w infuzji dożylnej trwającej 3 i 24 godziny. Średni okres półtrwania fazy końcowej wynosił od 3 do 52,7 godziny, a średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego (obliczanego bez podziału ustroju na przedziały) wynosiła od 11,6 do 24 l/godz./m² pc. Całkowity AT/H/0879/001/IB/048 15 klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m² pc., wskazując na dużą dystrybucję w przestrzeni pozanaczyniowej i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Stosując rosnące dawki w 3-godzinnej infuzji dożylnej, stwierdzono nieliniową farmakokinetykę. Zwiększenie dawki o 30% ze 135 mg/m² pc. do 175 mg/m² pc. powodowało zwiększenie C_{max} i AUC-∞ odpowiednio do 75% i 81%.

Po podaniu 100 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej 19 pacjentom z mięsakiem Kaposi'ego średnia wartość C_{max} wynosiła 1530 ng/ml (zakres: 761-2860 ng/ml), a średnia wartość AUC 5619 ng·godz./ml (zakres: 2609-9428 ng·godz./ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz./m² pc. (zakres: 11-38), a objętość dystrybucji wynosiła 291 l/m² pc. (zakres: 121-638). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 23,7 godz. (zakres: 12-33).

Różnice osobnicze w ekspozycji organizmu na paklitaksel były minimalne. Nie obserwowano kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych cykli leczenia. Badania in vitro wykazały, że 89-98% paklitakselu wiąże się z białkami osocza. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień wiązania paklitakselu z białkami.

Rozmieszczenie metaboliczne paklitakselu u ludzi nie zostało w pełni poznane. Średnie wartości całkowitej ilości niezmienionego produktu leczniczego wydalanego w moczu wynosiły od 1,3 do 12,6% dawki podanej, co wskazuje na duży udział klirensu pozanerkowego. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogą eliminacji paklitakselu. Paklitaksel metabolizowany jest głównie z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Po podaniu znaczonego paklitakselu, przeciętnie 26%, 2% i 6% radioaktywnego związku wydalane jest z kałem, odpowiednio jako 6-α-hydroksypaklitaksel, 3'-p-hydroksypaklitaksel i 6-α-3'-p-dihydroksypaklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy CYP2C8, CYP3A4 oraz obydwa izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 razem. Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinnej infuzji dożylnej. Parametry farmakokinetyczne u chorego hemodializowanego, otrzymującego paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc. w 3-godzinnej infuzji dożylnej mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom paklitaksel z doksorubicyną, dystrybucja i eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów ulegała wydłużeniu. Całkowita ekspozycja osocza na doksorubicynę była o 30% większa przy podaniu paklitakselu bezpośrednio po doksorubicynie, niż przy podaniu w odstępie 24-godzinny.

Przed zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z innymi terapiami należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego cisplatyny, doksorubicyny lub trastuzumabu w celu uzyskania dalszych informacji o tych produktach leczniczych

Wskazanie

Zgodnie z obowiązującą ChPL lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu UC.

Dawkowanie i sposób podawania

W ChPL nie zamieszczono dawkowania dla paklitakselu stosowanego w leczeniu UC.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL, zwłaszcza makrogoliglicerolu rycynooleinian (polioksoetylowany olej rycynowy) (patrz punkt 4.4 ChPL).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel

- Stosowanie paklitakselu jest przeciwwskazane u pacjentów z początkową liczbą neutrofilii

Paklitaksel powinien być podawany pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych. Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, zaleca się ścisłą obserwację miejsca infuzji pod kątem możliwego wycieku podczas podawania produktu leczniczego. Przed zastosowaniem paklitakselu pacjenci muszą otrzymać wstępne leczenie kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi oraz AT/H/0879/001/IB/048 4 antagonistami receptora H2 (patrz punkt 4.2 ChPL). Paklitaksel należy podać przed cisplatyną, w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.5 ChPL).

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się, wymagającymi leczenia, dusznością i niedociśnieniem, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką występowały u < 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje tego typu są prawdopodobnie wywołane działaniem histaminy. Jeśli wystąpią objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać infuzję dożylną paklitakselu, rozpocząć leczenie objawowe i nie podawać ponownie pacjentowi tego produktu leczniczego.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia) jest objawem toksyczności ograniczającym wielkość stosowanej dawki paklitakselu. Podczas trwania terapii należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Nie należy podawać produktu leczniczego pacjentowi, jeśli liczba neutrofilii nie osiągnie wartości $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek krwi nie osiągnie $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). W badaniach klinicznych większość pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego otrzymywała czynnik stymulujący powstawanie granulocytów (G-CSF).

Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca opisywano rzadko w trakcie monoterapii paklitakselem. W przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca należy wdrożyć odpowiednie leczenie, a podczas kolejnych cykli leczenia paklitakselem prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca. Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie, nadciśnienie oraz bradykardię, zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas terapii paklitakselem zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u pacjentów z rakiem piersi lub jajnika. Pojedynczy przypadek niewydolności serca związanej ze stosowaniem paklitakselu zaobserwowano w badaniu klinicznym mięsaka Kaposi'ego związanego z AIDS.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel

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

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

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

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

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

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

Z tego względu, pacjenci w wieku rozrodczym i (lub) ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem (patrz punkt 4.6). Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

U pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężkie zapalenie błon śluzowych dawkę paklitakselu należy zmniejszyć o 25%

Ten produkt leczniczy zawiera 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml, co jest równoważne 39,3% w/v. Ilość alkoholu w dawce 52,5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna 515,8 ml piwa lub 206,3 ml wina.

Może on wywierać szkodliwy wpływ na pacjentów uzależnionych od alkoholu. Należy uwzględnić to w przypadku kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią, dzieci oraz pacjentów z grupy dużego ryzyka, takich jak osoby z chorobami wątroby lub padaczką. Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 3 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Dawka 52,5 ml tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 295 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 50 mg/100 ml.

Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy zawiera rycynooleinian makroglicerolu, który może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Paklitaksel powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych.

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora – chemioterapia standardowa

Obecnie produkty lecznicze zawierające docetaksel nie są objęte refundacją w leczeniu UC zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 18/12/2024).

Leki zawierające tę substancję czynną mogą być rozliczane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

Produkty lecznicze zawierające paklitaksel w leczeniu UC są finansowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do Obwieszczenia MZ 18/12/2024).

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziałach 2.9.2 i 10.4.

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego

Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe,	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml										
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek,	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg			liposomanum nonpegylatum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,00	66,96	70,98	70,98	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,00	24,84	26,33	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	123,50	133,38	141,38	141,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z dodatnimi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	300,00	324,00	343,44	343,44	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	400,00	432,00	457,92	457,92	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	550,00	594,00	629,64	629,64	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	11,45	C.64.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	285,00	307,80	326,27	326,27	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	360,00	388,80	412,13	412,13	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	45,79	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	1080.0, Temozolomidum	500,00	540,00	572,40	572,40	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	11,45	C.64.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	38,04	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
komórki 1 (PD-L1). 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii		14) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 15) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i> i <i>enfortumabem wedotyny</i>; 16) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 17) TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub naświetlaniu przerzutów); 18) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 19) elektrokardiogram (EKG); 20) pomiar ciśnienia tętniczego. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie stężenia glukozy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej; 7) inne badania w zależności od wskazań klinicznych.

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

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatinie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie; 8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$.		miesiąc; 5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako: – odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub – stabilizacja choroby (SD) - oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia).

1.2.3. Enfortumabem wedotyny

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

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.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3;

przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

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

2. Określenie czasu leczenia w programie

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

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

3. Kryteria wyłączenia z programu

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

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 32. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami: 1) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>enfortumab wedotyny</i>; 4) <i>erdafitynib</i>. Awelumab stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Niwolumab stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą RO. 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 stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i>: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu.; 4) Dawka <i>erdafitynibu</i>: zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekowego (ChPL). Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Lekowego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego; 2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 3) ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia bilirubiny; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alanicznej i asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii <i>awelumabem</i> i <i>niwolumabem</i>; 10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 11) oznaczenie stężenia glukozy; 12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg); 13) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy –

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
radykałnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po poprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykałnym lub w stadium uogólnienia. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG (dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i> i <i>enfortumabu wedotyny</i>) lub 0-2 według kryteriów ECOG (dla <i>erdafitynibu</i>); 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej		dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 16) TK klatki piersiowej i jamy brzusznej; 17) TK miednicy w przypadku terapii <i>niwolumabem</i>, <i>enfortumabem wedotyny</i> i <i>erdafitynibem</i>; 18) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie; 19) TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub 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 <i>erdafitynibem</i>. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		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 alani nowej i asparaginianowej; 7) inne badania w zależności od wskazań klinicznych.
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. Awelumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli <i>cisplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej; 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby; 5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14		
		Badania wykonuje się: 1) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 2) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych); 3) między dniem 14 a 21 w przypadku stężenia fosforanów, a następnie co miesiąc – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 4) co miesiąc w przypadku badania okulistycznego (po okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych) – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>.
		3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia 1) TK lub MR odpowiedniego obszaru;

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).		2) RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającej błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych; 2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu); 3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego; 4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i> ; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie;		Badania wykonuje się: 1) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
		3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> oraz <i>erdafitynibu</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny- dotyczy terapii <i>awelumabem</i> oraz <i>erdafitynibem</i> ; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$.		<i>niwolumabem</i> ;
1.2.3. Enfortumabem wedotyny		4) jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L;
1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;		5) zdarzenia niepożądane.
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).		3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu wedotyny</i>:
1.2.4. Erdafitynibem		1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca;
1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;		2) przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca;
2) obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> ;		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%;
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) stosowanej w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia (pacjenci, którzy otrzymali neoadiuwantową lub adiuwantową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 i wykazali progresję choroby w ciągu 12 miesięcy od podania ostatniej dawki, są uznawani za osoby, które otrzymały ogólnoustrojową terapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w leczeniu przerzutów).		4) mediana DoR- czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca;
		5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia
W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi *FGFR3*, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane. W przypadku terapii <i>niwolumabem</i> leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni. 3. Kryteria wyłączenia z programu 9) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii <i>awelumabem</i> lub <i>enfortumabem wedotyny</i> lub <i>erdafitynibem</i>; 10) nawrót choroby- dotyczy terapii <i>niwolumabem</i>; 11) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 12) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i> i <i>enfortumabu wedotyny</i>) albo utrzymujące się obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla <i>erdafitynibu</i>); 13) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację		leczenia i rozumianej jako: — odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub — stabilizacja choroby (SD) -oczekiwany wynik: 71,9%. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
leczenia; 14) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 15) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 16) okres ciąży lub karmienia piersią; 17) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

Balversa® (erdafitynib)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).	18
Tabela 2. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (<i>ICD-11 2024</i>).	18
Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego (<i>Księżek 2023, Wysocki 2022</i>).	21
Tabela 4. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM (<i>Magi-Galluzzi 2019</i>).	22
Tabela 5. 5-letnie przeżycie polskich pacjentów z rakiem UC w latach 2000-2007 (<i>EUROCARE-5 Database</i>).	23
Tabela 6. Zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2024</i>).	26
Tabela 7. Zgony z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2024</i>).	26
Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) w latach 2017-2021 według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	27
Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem urotelialnego nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) według opinii ekspertów klinicznych (<i>AOTMiT 169/2021</i>).	28
Tabela 10. Obciążenie chorobowe spowodowane rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2019 r. (<i>AOTMiT 19/2023</i>).	29
Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C67 (<i>ZUS 2025</i>).	29
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	30
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C67 (<i>ZUS 2025</i>).	30
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego (ICD-10 C67) (<i>NFZ 2025</i>).	32
Tabela 15. Wskazania rejestracyjne terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.	37
Tabela 16. Przegląd wytycznych klinicznych: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.....	42
Tabela 17. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne klasycznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka urotelialnego.....	53
Tabela 18. Opis ocenianej interwencji – Balversa (erdafitynib).	56
Tabela 19. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (maksymalny potencjał) dla produktu leczniczego Balversa (erdafitynib) w pierwszych dwóch latach refundacji.	71
Tabela 20. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Balversa.	75
Tabela 21. Warunki objęcia refundacją przez CADTH (<i>CADTH/ CDA-AMC 2024</i>).	76

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	83
Tabela 23. Kryteria PICOS.	85
Tabela 24. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	90
Tabela 25. Opis komparatora – enfortumab wedotyny.	93
Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – enfortumab wedotyny.	101
Tabela 27. Opis komparatora – chemioterapia standardowa – docetaksel.	102
Tabela 28. Opis komparatora – chemioterapia standardowa – paklitaksel.	108
Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).	113
Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/12/2024).	114
Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (załącznik B.141.FM do MZ 18/12/2024).	131
Tabela 32. Wnioskowany program lekowy „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”	138

Piśmiennictwo

- Aly 2020** Aly A, Johnson C, Doleh Y, Chirikov V, Botteman M, Shenolikar R, Hussain A. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw.* 2020 May;6(4):51-60.
- AFU 2024** Roumigué M, Seisen T, Masson-Lecomte A, Prost D, Allory Y, Xylinas E, Leon P, Bajeot AS, Pradère B, Marcq G, Neuzillet Y, Thibault C, Audenet F, Rouprêt M. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Upper urinary tract urothelial cancer (UTUC). *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102722. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102722.
- AFU 2024a** Roumigué M, Marcq G, Neuzillet Y, Bajeot AS, Allory Y, Sargos P, Leon P, Audenet F, Xylinas E, Pradère B, Prost D, Seisen T, Thibault C, Masson-Lecomte A, Rouprêt M. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2024-2026: Muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Fr J Urol.* 2024 Nov;34(12):102741. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102741.
- AOTMiT 089/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego pęcherza moczowego. Opracowanie analityczne AOTMiT Nr: WS.4320.6.2020. Data ukończenia: 2 września 2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RPM_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- AOTMiT 111/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)". Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- AOTMiT 14/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, kod EAN: 5909991220501; Opdivo, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909991220518; we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą w ramach programu lekowego: "Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68). Dostępne on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5370-14-2018-zlc>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- AOTMiT 169/2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.58.2021. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- AOTMiT 19/2023** AOTMiT. Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 Opracowanie analityczne.

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 19/2023 Data ukończenia: 10.03.2023.

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

AOTMiT AWA 021/2023 AOTMiT. Opdivo (niwolumab) w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0 Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.5.2023 Data ukończenia: 24.05.2023 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/021/AWA/2023%2005%2024%20OT%20AWA%20Opdivo%20BIP%201478_REO-PTR.pdf

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

Atkins 2004 Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.

Barthélémy 2024 Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, Gross-Goupil M, Voog E, Eymard JC, Abraham C, Chasseray M, Lorgis V, Hilgers W, Gobert A, Le Moulec S, Simon C, Nicolas E, Escande A, Pouessel D, Mouillet G, Josse C, Solbes MN, Lambert P, Lorient Y. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. *Eur Urol Oncol*. 2024 Oct 23:S2588-9311(24)00223-2. doi: 10.1016/j.euo.2024.09.014. Epub ahead of print. PMID: 39448350.

Basin 2024 Basin M et al. FGFR3 mutated (FGFR3mut+) urothelial carcinoma of bladder (UCB) or upper tract (UTUC): A comparative genomic landscape study.. *Journal of Clinical Oncology* Volume 42, Number 4 Suppl; A540.

Bellmunt 2012 Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, Boehle A, Chevreau C, Paz-Ares L, Laufman LR, Winquist E, Raghavan D, Marreud S, Collette S, Sylvester R, de Wit R. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1107-13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.6979. Epub 2012 Feb 27. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):833.

Bhatt 2012 Bhatt J, Cowan N, Protheroe A, Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Jul;12(7):929-39.

CADTH/ CDA-AMC 2024 CADTH. Balversa. Project Number: PC0375-000. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/erdafitinib>

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

Cathomas 2022 Cathomas R, Lorch A, Bruins HM, Compérat EM, Cowan NC, Efstathiou JA, Fietkau R, Gakis G, Hernández V, Espinós EL, Neuzillet Y, Ribal MJ, Rouanne M, Thalmann GN, van der Heijden AG, Veskimäe E, Alfred Witjes J, Milowsky MJ; EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer

- Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2022;81(1):95-103.
- Cato 2021** Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S, Hounsborne L, Hussain S, Varughese M, Raw C, Kelly P, Glaser AW. Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol.* 2021 May;79(5):621-632.
- Chen 2020** Chen S, Zhang N, Wang T, Zhang E, Wang X, Zheng J. Biomarkers of the Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Front Immunol.* 2020 Aug 25;11:1900.
- Chłosta 2013** Chłosta PL, Wysocki PJ, Fijuth J. Rak pęcherza moczowego. Książek A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. W: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczko terapeutycznego 2013; s 353-369.
- ChPL Docetaxel Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord - N/0062 z dnia 30.07.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel/docetaxel-accord>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- ChPL Paclitaxel Kabi 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi z dnia 10.03.2021 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- ChPL Balversa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Balversa z dnia 22.08.2024 r., opublikowana na stronie EMA w dniu 29.08.2024 r. (procedura EMEA/H/C/006050/0000).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa/balversa>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- ChPL Padcev 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 27.09.2024 r. (procedura EMEA/H/C/PSUSA/00010989/202312).
Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- Daneshmand 2021** Daneshmand S. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. *UpToDate* 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- di Martino 2016** di Martino E, Tomlinson DC, Williams SV, Knowles MA. A place for precision medicine in bladder cancer: targeting the FGFRs. *Future Oncol.* 2016 Oct;12(19):2243-63.
- Dogliotti 2007** Dogliotti L, Cartenì G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, Amadori D, Onat H, Marini L. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007 Jul;52(1):134-41.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

**EMA EPAR
Balversa
2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Balversa. EMA/336561/2024. 27 June 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/balversa-epar-public-assessment-report_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

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

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

**EUROCARE-
5 Database** Dane wygenerowane z bazy *EUROCARE-5 Database* [dnia 28.10.2021 r.]. Dostępne on-line pod adresem: <https://eu5results.iss.it/forms/SA0007.aspx>

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

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

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

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

FDA 2019 FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. Content current as of: 04/12/2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

FDA 2024 FDA approves erdafitinib for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Content current as of: 01/19/2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-erdafitinib-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma>

Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

**Ferrer-Mileo
2023** Ferrer-Mileo, L, Rodriguez A, Aversa C, Rodríguez-Carunchio L, Ribera I, Trias Puigureda I, Oliva L, Jimenez Blasco N, García-Esteve S, Álvarez M, Rabella M, Mellado Gonzalez B, Reig Torras O. 2398P. Are Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) alterations a possible predictive factor for platinum-based chemotherapy and immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma (MUC)? *Annals of Oncology*, Volume 34, S1220 - S1221.

Galsky 2021 Galsky MD, Balar AV, Black PC, Campbell MT, Dykstra GS, Grivas P, Gupta S, Hoimes CJ, Lopez LP, Meeks JJ, Plimack ER, Rosenberg JE, Shore N, Steinberg GD, Kamat AM. Society for

- Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002552.
- Galsky 2022** Galsky MD, Grewal S, Liu Y, Fuldeore R, Sesterhenn S, Chang N, Hepp Z. Treatment with opioids in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and matched non-cancer controls. *Urol Oncol*. 2022 Sep;40(9):411.e9-411.e18.
- Galsky 2024** Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebre T, Shariat SF, Park SH, Agerbaek M, Jha G, Stenner F, Ye D, Giudici F, Dutta S, Askelson M, Nasroulah F, Zhang J, Brophy L, Bajorin DF. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *J Clin Oncol*. 2024 Oct 11:JCO2400340. doi: 10.1200/JCO.24.00340. Epub ahead of print.
- Helsten 2016** Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 1;22(1):259-67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26373574.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2024-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- IZWOZ 2019** Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021". Warszawa, 2019. Dostęp on-line pod adresem: https://www.politykazdro-wotna.com/uploads/files/2019/11/22/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow._Prognoza_2019-2021.pdf Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r..
- Katoh 2014** Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*. 2014 Mar;34(2):280-300.
- KE 22/08/2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 22.8.2024 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Balversa - erdafitynib". Bruksela, dnia 22.8.2024 C(2024)6036 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163435/dec_163435_pl.pdf Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- Knowles 2015** Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jan;15(1):25-41.
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie materiałów zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.

- Książek 2023** Książek A, Załuska W, Wysocki WM. Nowotwory układu moczowego. Rozdział 2. Rak pęcherza moczowego. W: Gajowski P. Interna – mały podręcznik. Medycyna Praktyczna 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.13>.
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- Loriot 2019** Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Melhado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):338-348.
- Loriot 2023** Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870920.
- Maraz 2023** Maráz A, Nagy B, Macher T, Jeskó J, Tischler E, Csongvai C, Kearney M. Nationwide Study of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma in Hungary. *Adv Ther*. 2023 Dec;40(12):5475-5488.
- Martin 2016** Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, Youssef RF. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016 Aug 1;14(3):183-91.
- Masson-Le-comte 2024** Masson-Lecomte A, Gontero P, Birtle A, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, Mostafid AH, van Rhijn BWG, Seisen T, Shariat SF, Xylinas EN. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2024. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2024.pdf>
Data ostatniego dostępu: 04.10.2024 r.
- McCloskey 2020** McCloskey H, McCabe S, Gessner K, Filippou P, Hamad J, Deal AM, Smith A, Gore JL. Cancer stage and quality of life in bladder cancer. *JCO* 38, 466-466(2020).
- Merseburger 2019** Merseburger AS, Apolo AB, Chowdhury S, Hahn NM, Galsky MD, Milowsky MI, Petrylak D, Powles T, Quinn DI, Rosenberg JE, Siefker-Radtke A, Sonpavde G, Sternberg CN. SIU-ICUD recommendations on bladder cancer: systemic therapy for metastatic bladder cancer. *World J Urol*. 2019 Jan;37(1):95-105.
- Moon 2024** Moon HH, Kearney M, Mahmoudpour SH, Ike C, Morris V, Rava A, Kim S, Sun H, Boyd M, Gomez Rey G. Real-World Treatment Patterns, Sequencing, and Outcomes in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving Avelumab First-Line Maintenance in the United States. *Curr Oncol*. 2024 Sep 21;31(9):5662-5676. doi: 10.3390/curroncol31090420. PMID: 39330048; PMCID: PMC11431044.
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Nassar 2019** Nassar AH, Umeton R, Kim J, Lundgren K, Harshman L, Van Allen EM, Preston M, Dong F, Bellmunt J, Mouw KW, Choueiri TK, Sonpavde G, Kwiatkowski DJ. Mutational Analysis of 472 Urothelial Carcinoma Across Grades and Anatomic Sites. Clin Cancer Res. 2019 Apr 15;25(8):2458-2470.
- NCCN 5.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 5.2024 — October 28, 2024.
- NCPE 2024** NCPE. Erdafitinib (Balversa®). HTA ID: 24034. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ncpe.ie/erdafitinib-balversa-hta-id-24034/>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- NICE 2025** NICE. Erdafitinib for treating metastatic or unresectable FGFR-altered urothelial cancer [ID1333]. In development [GID-TA10252]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10252>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- Powles 2022** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-258.
- Powles 2024** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024 Jun;35(6):485-490. doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.001.
- Rezazadeh Kalebasti 2022** Rezazadeh Kalebasti A, Benjamin DJ, Loriot Y, Papantoniou D, Siefker-Radtke AO, Necchi A, Naini V, Carcione JC, Santiago-Walker A, Triantos S, Burgess EF. Outcomes of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma after Anti-programmed Death-(ligand) 1 Therapy by Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Alteration Status: An Observational Study. Eur Urol Open Sci. 2022 Dec 15;47:48-57.
- Rouprêt 2023** Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, Gürses Andersson I, Liedberg F, Mariappan P, Hugh Mostafid A, Pradere B, van Rhijn BWG, Shariat SF, Rai BP, Soria F, Soukup V, Wood RG, Xylinas EN, Masson-Lecomte A, Gontero P. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. Eur Urol. 2023 Mar 24:S0302-2838(23)02652-0. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.013. Epub ahead of print. PMID: 36967359.
- Safiri 2021** Safiri S, Kolahi AA, Naghavi M; Global Burden of Disease Bladder Cancer Collaborators. Global, regional and national burden of bladder cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2019. BMJ Glob Health. 2021;6(11):e004128.

- Schneidewind 2022** Schneidewind L, Dräger DL, Roßberg V, Nolting J, Hakenberg OW. Prospective Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Undergoing Immunotherapy with Pembrolizumab: Symptom Burden Can Predict Survival. *Urol Int.* 2022 Oct 14;1:1-7.
- SMC 2024** SMC. Erdafitinib (Balversa). SMC ID: SMC2738. Dostępne on-line pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erdafitinib-balversa-full-smc2738/>
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.
- Stecca 2021** Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic Urothelial Cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Sep 30;13:17588359211047352.
- Sternberg 2023** Sternberg CN, Petrylak DP, Bellmunt J, Nishiyama H, Necchi A, Gurney H, Lee JL, van der Heijden MS, Rosenbaum E, Penel N, Pang ST, Li JR, García Del Muro X, Joly F, Pápai Z, Bao W, Ellinghaus P, Lu C, Sierecki M, Coppieters S, Nakajima K, Ishida TC, Quinn DI. FORT-1: Phase II/III Study of Rogaratinib Versus Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Selected Based on *FGFR1/3* mRNA Expression. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):629-639.
- Tassinari 2022** Tassinari E, Mollica V, Nuvola G, Marchetti A, Rosellini M, Massari F. Treatment Options for Metastatic Urothelial Carcinoma After First-Line Chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2022 Jun 13;14:1945-1960.
- Touat 2015** Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 15;21(12):2684-94.
- UR NFZ 29/2024/IV** Uchwała Rady NFZ Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwała Rady NFZ Nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- Valderrama 2022** Valderrama BP, González-Del-Alba A, Morales-Barrera R, Peláez Fernández I, Vázquez S, Caballero Díaz C, Domènech M, Fernández Calvo O, Gómez de Liaño Lista A, Arranz Arija JÁ. SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24(4):613-624.
- von der Maase 2000** von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000 Sep;18(17):3068-77.
- Witjes 2024** Witjes JA (red.), Bruins HM, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, et al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. Dostępne on-line pod adresem: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>
Data ostatniego dostępu: 04.10.2024 r.

- Witjes 2024a** Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, Fietkau R, Gakis G, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Redlef J, Rink M, Rouanne M, Thalmann GN, Sæbjørnsen S, Veskimäe E, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol.* 2024 Jan;85(1):17-31. doi: 10.1016/j.eururo.2023.08.016. Epub 2023 Oct 17. Erratum in: *Eur Urol.* 2024 Jun;85(6):e180. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.002.
- Wysocki 2022** Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dudek P, Gronostaj K, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Małecki K, Okoń K, Przydacz M, Skoneczna I, Wiechno P. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022;8(4):229-291
- Wysocki 2024** Wysocki PJ, Krzakowski M, Kwinta Ł, Kucharz J, Skoneczna I, Wiechno P. Optimization of systemic treatment in patients with bladder, ureter, and renal pelvis cancer — expert opinion of the Polish Society of Clinical Oncology. Published online: 2024-12-27. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/102532/80847
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .
Data ostatniego dostępu: 14.01.2025 r.