



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie raka
urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.31.2019

Data ukończenia: 18.07.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (Adverse event of special interest)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASCT	Przeszczep komórek macierzystych szpiku
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CER	Współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
chL	Klasyczny chłoniak Hodgkina
CHMP	Komitet ds Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMV	Schemat chemioterapii (cisplatyna, metotreksat, winblastyna)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (Complete response)
CTC	Kryteria toksyczności wg NCI (ang. Common ToxicityCriteria)
CTH	Chemioterapia konwencjonalna
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DOC	Docetaksel
DR	Czas trwania odpowiedzi (Duration of response)
ECOG	Skala oceny sprawności pacjenta wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC-QLQ-30	Kwestionariusz jakości życia C-30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)
EQ-5D-VAS	Wizualna skala analogowa kwestionariusza EuroQol-5D (EuroQol-5D-Visual Analogue Score)

ESMO	European society for medical oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GC	Schemat chemioterapii: gemcytabina i cisplatyna
GEM	Gemcytabina
GGN	Górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard względny (Hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Niezależna centralna komisja radiologiczna (Independent Radiology Review Committee)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
MVAC	Schemat chemioterapii (metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NS	Nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
OL	Okres leczenia
ORR	Ogólna/Obiektywna odpowiedź na leczenie (Overall/Objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite
PAK	Paklitaxel
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (Progression disease)
PD-1	Receptor programowanej śmierci
PD-L1/2	Ligand receptora programowanej śmierci
PEM	Pembrolizumab
PFS	Czas przeżycia bez progresji choroby
PKB	Produkt krajowy brutto

PO	Poziom odpłatności
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial reponse)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (Quality of life)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (Risk difference)
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RPM	Rak pęcherza moczowego
RR	Ryzyko względne (Relative risk)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (Serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (Standard Deviation)
SD	Stabilizacja choroby (Stable disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMTp	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TSH	Hormon tyreotropowy
TTD	Czas do pogorszenia (Time to deterioration)
TURBT	Elektroresekcja przezcewkowa
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
VAS	Wizualna skala analogowa
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WNF	Winflunina
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

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

23.05.2019
PLR.4600.4590.2018.17.MN

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126**
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- Keytruda (pembrolizumab), 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126 – 
-
- 


Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.05.2019 r., znak PLR.4600.4590.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 24.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126** w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.06.2019 r., znak OT.4331.31.2019.ET.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 04.07.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. ██████████ HTA Consulting, Kraków – sierpień 2018 r.;
- Analiza kliniczna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. ██████████ HTA Consulting, Kraków – sierpień 2018 r.;
- Analiza ekonomiczna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. ██████████ HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r.;
- Analiza wpływu na budżet Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. ██████████ HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r. (aktualizacja: 4 lipca 2019 r.);
- Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. ██████████ HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126
Kod ATC	L01XC18, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
Dawkowanie (ChPL Revolade z 16.05.2019)	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda to 200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Wlew dożylny trwający 30 minut
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 lipca 2015 r. (EMA) Data rozszerzenia zarejestrowanych wskazań o wskazanie zgodne z ocenianym: 24 sierpnia 2017 r. (EMA; EMEA/H/C/003820/II/0023/G)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

	<p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Chłoniak Hodgkina</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach:

- niedrobnokomórkowy rak płuca:
 - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (BIP 207/2016¹);
 - leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (BIP 62/2017²);
 - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (BIP 124/2017³);
- czerniak:
 - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (BIP 148/2015⁴);
 - rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10 C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 147/2017⁵);
 - leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 32/2019⁶);
- **nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 49/2018⁷).**

Ponadto w 2018 r. w Agencji przygotowano materiały dotyczące ponownej oceny leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) w świetle zmiany dawkowania w Charakterystykach

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4784-zlecenie-207-2016>

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/4986-zlecenie-062-2017>

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5133-zlecenie-124-2017>

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4213-zlecenie-148-2015>

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5190-zlecenie-147-2017>

⁶ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/5918-zlecenie-32-2019>

⁷ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5445-zlecenie-49-2018>

przedmiotowych Produktów Leczniczych w kontekście art. 33 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (BIP 194/2018⁸).

Aktualnie, oprócz wnioskowanego wskazania pembrolizumab oceniany jest w leczeniu:

- czerniaka skóry lub błon śluzowych (BIP 121/2019⁹);
- niedrobnokomórkowego raka płuca (BIP 131/2019¹⁰).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Keytruda we wskazaniu „nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8)”.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących populacji, która odpowiadałaby populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jak również dowodów ściśle odnoszących się do ocenianego wskazania. Istniejące dowody naukowe niskiej jakości dotyczą stosowania ocenianej interwencji w drugiej i dalszych liniach leczenia przerzutowego raka urotelialnego tj. wskazania jedynie częściowo odpowiadającego wskazaniu ocenianemu. W badaniu KEYNOTE-012* odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2 miesiące. U 61% pacjentów biorących udział w badaniu wystąpiły działania niepożądane. Wyniki badania KEYNOTE-045 wykazują brak istotnej statystycznie różnicy dla PFS pomiędzy grupą leczoną z wykorzystaniem pembrolizumabu a leczeniem systemowym. W grupie pembrolizumabu odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych (w tym 3., 4. lub 5. stopnia ciężkości w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (15,0% vs 49,4%)). Zgodnie z danymi pochodzącymi z abstraktu konferencyjnego Zhang 2017** ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 26% pacjentów, mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 11,4 miesiąca oraz mediana PFS 1,6 miesiąca. W grupie stosującej pembrolizumab w monoterapii najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (46%), obniżony apetyt (37%), wymioty (29%), niedokrwistość (20%), biegunka (20%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7 pacjentów (20%).</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, jako pozytywna.</p>
<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 12/2018 z dnia 28 marca 2018 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne objęcie finansowaniem pembrolizumabu we wskazaniu nowotwór złośliwy pęcherza.</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań odnoszących się do bezpośrednio do wnioskowanego wskazania. Badania przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą raka urotelialnego, co jest wskazaniem węższym niż wnioskowane. Stanowi to ograniczenie analizy, które uniemożliwia jednoznaczne odniesienie przedstawionych wyników do wnioskowanej populacji.</p> <p>Wyniki włączonych do analizy badań (dla grup stosujących pembrolizumab), wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 2 miesiące, natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosiła 13 miesięcy w badaniu KEYNOTE-012 oraz 10,3 miesiąca w badaniu KEYNOTE-045.</p> <p>Ponadto, w raporcie Ludwig Boltzmann Institut 2017 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (wynik z badania KEYNOTE-045).</p>

* otwarte jednoramienne badanie 1 fazy dot. pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym

** "Phase 2 study of pembrolizumab alone or combined with acalabrutinib in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma"

⁸ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5752-zlecenie-194-2018>

⁹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6105-zlecenie-121-2019>

¹⁰ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6128-zlecenie-131-2019>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa: 1143.0 - Pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Ze względu na postać kliniczną raka przejściowokomórkowego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (in situ), nowotwory powierzchniowe – brodawkczaki i nowotwory naciekające. Raka pęcherza moczowego klasyfikuje się wg systemu TNM służącego do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, w którym oceniane są 3 parametry nowotworu: wielkość guza (T – tumor), przerzuty w węzłach chłonnych (N – nodules) oraz przerzuty odległe (M – metastases):

Wielkość guza:

- Tx – nie można ocenić ogniska pierwotnego;
- Tis – rak śródnabłonkowy (in situ);
- T0 – oznacza brak możliwości znalezienia guza pierwotnego;
- T1, T2, T3, T4 – im wyższa liczba przy literze tym większy jest guz lub tym bardziej wrósł on w pobliskie tkanki.

Węzły chłonne:

- NX – nie można sprawdzić, czy w węzłach chłonnych występują komórki nowotworowe;
- N0 – w węzłach chłonnych nie ma komórek rakowych;
- N1, N2, N3, N4 – im wyższe wartości przy literze, tym więcej węzłów chłonnych zawiera komórki nowotworowe.

Przerzuty odległe:

- MX – w tym przypadku nie jest możliwe sprawdzenie czy doszło do przerzutów;
- M0 – bez przerzutów;
- M1, M2 – obecność przerzutów odległych.

Etiologia i patogenezę

Etiologia nie jest w pełni poznana. Wśród najczęściej wymienianych czynników etiologicznych mających związek z rozwojem raka pęcherza moczowego znajdują się: palenie tytoniu, ekspozycja na karcynogeny przemysłowe (chlorowane węglowodany alifatyczne, akroleina), nadmierne spożycie kawy, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie RPM ustala się w trakcie badań:

- cystoskopii z pobraniem wycinków do oceny histologicznej,
- cytologii moczu,
- TK jamy brzusznej i miednicy oraz innych badań obrazowych.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Do najczęstszych objawów raka pęcherza należą:

- krwimocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych,

- częstomocz,
- bolesne parcie na mocz, guz w okolicy nadłonowej (w zaawansowanym stadium nowotworu).

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6700 osób (5100 mężczyzn i 1600 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. U większości chorych nowotwory te jednak mają tendencję do nawrotów, w związku z czym pacjenta należy ściśle obserwować (wykonuje się kontrolne cystoskopie, badanie cytologiczne osadu moczu oraz ultrasonografie). U chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu choroby stosuje się następnie leczenie adjuwantowe polegające na dopęcherzowym podawaniu szczepionki BCG lub cytostatyku (np. gemcytabiny, antracykliny, taksanu). W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a, leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięciu pęcherza moczowego).

U chorych z rozsiałym RPM wydłużenie przeżycia uzyskuje się stosując radioterapię lub chemioterapię, np. schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) lub GC (gemcytabina i cisplatyna). Chorych na nieoperacyjnego raka przejściowonabłonkowego o lokalizacji pozapęcherzowej leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.

Źródło: Szczeklik 2017, PTOK 2013, AWA BCG Medac (OT.4350.8.2017)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z bazy NFZ

Według danych z bazy NFZ za lata 2014-2018 liczba pacjentów z rozpoznaniem C65, C66, C67 rośnie średnio o ok. 4% z roku na rok, natomiast liczba pacjentów z rozpoznaniem C68 spada o ok. 3%. Około 91-92% z łącznej liczby przypadków raka urotelialnego dotyczy rozpoznania C67, czyli raka pęcherza moczowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem C65, C66, C67, C68 wg ICD-10 (dane z bazy NFZ)

Rozpoznanie główne lub współistniejące i brak filtra na rodzaj świadczenia	dane za pełne lata 2014-2018				
	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10:					
C65 - rak miedniczki nerkowej	2 558	2 813	2 811	2 854	2 898
C66 - rak moczowodu	1 172	1 287	1 356	1 418	1 498
C67 - rak pęcherza moczowego	52 351	54 523	56 882	58 883	61 143
C68 - rak innych i nieokreślonych narządów moczowych	1 132	1 177	1 149	1 049	997
Łącznie, w tym:	57 213	59 800	62 198	64 204	66 536

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie			
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym	15 000	11 287	<10%
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, stosujący chemioterapię zawierającą pochodne platyny	3 750	2 800	30% (z grupy chorych, którzy otrzymali leczenie z udziałem związków platyny)
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny	2 250 (w przypadku zastosowania chemioterapii przed lub pooperacyjnej wyleczenie możliwe jest u 65% chorych, w przypadku stosowania chemioterapii paliatywnej – u 15%)	1 600	50 – 55%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>)
- National Comprehensive Cancer Network, (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- The National Institute for Health and Care Excellence (<http://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (<https://www.esmo.org/>)
- European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), (<https://www.eortc.org/>)
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
 - European Association of Urology (EAU).

Wyszukiwanie przeprowadzono 02.07.2019 r. Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Keytruda została poszerzona o wnioskowane wskazanie w **sierpniu 2017 r.**, analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania rekomendacji z lat wcześniejszych. Jedynie w przypadku polskich rekomendacji PTOK zaprezentowano wytyczne z 2013 r., ze względu na brak bardziej aktualnych źródeł polskiej praktyki klinicznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Wytyczne	Lokalizacja nowotworu	I linia	II linia	Wnioskowana technologia
PTOK 2013 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • moczowód • miedniczka nerkowa 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CTH: CIS + GEM (GC) lub MVAC • Nieprawidłowa czynność nerek: schematy oparte o KAR 	<ul style="list-style-type: none"> • WNF 	Brak odniesienia do technologii wnioskowanej. Wnioskowana technologia (pembrolizumab) została zarejestrowana w

		<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie zw. platyny nieodpowiednie: GEM + PAK (GP) 		<p>ocenianym wskazaniu dopiero w sierpniu 2017 r. natomiast wytyczne PTOK pochodzą z 2013 r.</p>				
EAU 2018 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: MVAC ± G-CSF lub CIS + GEM (GC) lub wysokie dawki MVAC + G-CSF • Opcjonalnie: schematy oparte o KAR • Leczenie CIS nieodpowiednie: MCAVI lub KAR + GEM lub WNF + GEM lub WNF+KAR lub PEM lub ATZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót 6-12 mies.: powtórzenie I linii (jeżeli nawrót 6-12 mies.) • Po niepowodzeniu schematów opartych o platyny: PEM lub ATZ lub NIV lub AVE lub DRV • WNF podawać w II linii wyłącznie pacjentom z chorobą przerzutową jeśli nie można podać immunoterapii lub chemioterapii skojarzonej; alternatywnie WNF można podać w III linii leczenia. 	<p><i>Pembrolizumab rekomendowany:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii przypadku gdy leczenie CIS jest nieodpowiednie • w drugiej linii po niepowodzeniu schematu opartego o zw. platyny. 				
	<ul style="list-style-type: none"> • górne drogi moczowe 	<ul style="list-style-type: none"> • schematy oparte o związki platyny 	<ul style="list-style-type: none"> • nowe immunoterapeutyki 					
NCCN 2019 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • pęcherz moczowy • miedniczka nerkowa • moczowód 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowo: CIS + GEM lub ddMVAC • Leczenie CIS nieodpowiednie: GEM+KAR lub ATZ* lub PEM*, alternatywnie GEM w monoterapii lub GEM+PAK lub IFS+DOX +GEM** 	<ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu schematów opartych o platyny: <table border="1"> <tr> <td> Preferowany: PEM </td> <td> Inne rekomendowane: PAK, DOX, GEM, PMX </td> </tr> <tr> <td> Alternatywne preferowane: ATZ, NIV, DRV, AVE, ERD </td> <td> IFS, MTX, IAG, GEM + PAK, GEM + CIS, ddMVAC + G-CSF </td> </tr> </table>	Preferowany: PEM	Inne rekomendowane: PAK, DOX, GEM, PMX	Alternatywne preferowane: ATZ, NIV, DRV, AVE, ERD	IFS, MTX, IAG, GEM + PAK, GEM + CIS, ddMVAC + G-CSF	<p><i>Pembrolizumab rekomendowany:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii u pacjentów w przypadku nietolerancji cisplatyny • w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu schematu opartego o zw. platyny) u pacjentów z guzami w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.
Preferowany: PEM	Inne rekomendowane: PAK, DOX, GEM, PMX							
Alternatywne preferowane: ATZ, NIV, DRV, AVE, ERD	IFS, MTX, IAG, GEM + PAK, GEM + CIS, ddMVAC + G-CSF							

CIS – cisplatyna; **GEM** – gemcytabina, **MVAC** - schemat: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna; **CTH** - chemioterapia konwencjonalna, **KAR** – karboplatyna; **PAK** – paklitaksel, **WNF** – winflunina; **G-CSF** – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; **ddMVAC** – metotreksat w wysokiej dawce (dose-dense), winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna; **GC** - schemat gemcytabina + cisplatyna, **ATZ** – atezolizumab; **IFS** – ifosfamid; **DOX** – doksorubicyna; **PMX** – pemetreksed, **NIV** – niwolumab; **PEM** – pembrolizumab; **DRV** – durwalumab; **AVE** – awelumab; **ERD** – erdafitinib; **IAG** – ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina, **MCAVI** – schemat oparty o metotreksat z karboplatyną z winblastyną; **MTX** – metotreksat; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **EAU** - European Association of Urology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network

* tylko dla pacjentów, u których uzyskano dodatni wynik badania na obecność białka PD-L1 lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę, niezależnie od ekspresji PD-L1

** u pacjentów z dobrą czynnością nerek i dobrym stanem ogólnym (*good PS*)

Preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej opcją w leczeniu raka urotelialnego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego, uwzględniającego lokalizację oraz stopień zaawansowania nowotworu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na obecność odległych przerzutów lub u których doszło do nawrotu / progresji choroby po leczeniu operacyjnym, wytyczne zalecają rozpoczęcie chemioterapii systemowej opartej o pochodne platyny. W przypadku dalszej progresji choroby po uprzednim leczeniu związkami platyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/PD-L1 (do tej grupy należy **pembrolizumab**). W przypadku, gdy immunoterapia jest niedostępna bądź nieodpowiednia wytyczne wskazują szereg różnych opcji terapeutycznych, przy czym brak ujednoliconego standardu postępowania oraz zgodności pomiędzy ekspertami w zakresie preferowanych schematów chemioterapii. Najczęściej w wytycznych wymieniana jest winflunina, natomiast pojawiają się również paklitaksel, docetaksel, gemcytabina i pemetreksed oraz z nowszych leków: niwolumab, durwalumab, atezolizumab, awelumab, erdafitinib.

3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
<i>Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie</i>		
Chemioterapia II linii. Brak precyzyjnych wytycznych co do wyboru cytostatyku (paklitaksel, irynotekan, ifosfamid, gemcytabina, winflunina) W Polsce stosowane są niezgodnie z zaleceniami także schematy dwulekowe tak jak w I linii (cisplatyna + gemcytabina lub gemcytabina + paklitaksel)	50%	<i>20% (80% chorych z tej grupy otrzyma pembrolizumab)</i>
<i>Brak aktywnego leczenia (BSC)</i>	50%	<i>50% (100% chorych nie kwalifikujących się do chemioterapii II linii nie będzie kwalifikować się także do terapii pembrolizumabem)</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie MZ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 1 lipca 2019 r. aktualnie w leczeniu nowotworów złośliwych: miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), moczowodu (ICD-10: C66), pęcherza moczowego (ICD-10: C67), cewki moczowej (ICD-10: C68), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, mitomicyna, paklitaksel, tiotepa, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy		Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparatory uwzględnione przez wnioskodawcę			
Docetaksel	ZA	<ul style="list-style-type: none"> Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach JGP Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące docetaksel z pembrolizumabem 	Wybór zasadny.
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej 	
Paklitaksel	ZA	<ul style="list-style-type: none"> Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii WLR C.47 Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące docetaksel z pembrolizumabem 	Wybór zasadny.
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej 	
Komparatory odrzucone przez wnioskodawcę			
Gemcytabina	ZA	<ul style="list-style-type: none"> Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii WLR C.28 	W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora gemcytabiny (ze względu na brak odnośnych danych klinicznych), która jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej i powinna być uwzględniona.
	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> Brak randomizowanych badań klinicznych oraz badań klinicznych z grupą kontrolną – TERAPIA O NIEUDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej Brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z gemcytabiną Brak dowodów naukowych umożliwiających wiarygodne porównanie z pembrolizumabem (znacząca heterogeniczność badań) 	

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.		Brak uwag
Interwencja	Keytruda (pembrolizumab) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg co 3 tyg. we wlewie dożylnym trwającym 30 min.		Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> paklitaksel oraz docetaksel w dawce zgodnej z dostępnymi dowodami naukowymi i/lub ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> badania, które nie spełniały kryteriów włączenia w zakresie populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych lub metodyki, 	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS), punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR), jakość życia (QoL), profil bezpieczeństwa (AE, SAE). 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tyko jednego źródła informacji medycznej, 	Brak uwag
Typ badań (metodyka)	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - <i>real world data</i>), przeglądy systematyczne, 		Brak uwag
Inne	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania przeprowadzone u ludzi, badania dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane były wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakt i/lub poster) 	Brak uwag

Wnioskodawca kwalifikował badania pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej, a wyniki uzupełniał o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, postery konferencyjne, raporty z przeprowadzonych badań.

W przypadku badań nierandomizowanych w pierwszej kolejności wnioskodawca poszukiwał prac dotyczących ocenianej interwencji, natomiast w przypadku ich braku nie kwalifikował prac dedykowanych wskazanym powyżej komparatorom ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ocenianymi opcjami na podstawie doniesień naukowych z tego samego poziomu wiarygodności.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data ostatniego przeszukania: 6 lipca 2018 r.; następnie 19 grudnia 2018 roku dokonano aktualizacyjnego wyszukiwania) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*),
 - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej),
 - PUO (Polska Unia Onkologii),
- Strony internetowe producentów leków (strona internetowa MSD),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 305 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 2 189 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 68 pozycji.

W przypadku odnalezienia bardziej aktualnych danych niż te przedstawione przez wnioskodawcę w poniżej AWA zamieszczano najnowsze dane.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania w analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono **1 badanie RCT – KEYNOTE-045** (opisane w 28 publikacjach). Nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD porównujących bezpośrednio skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu względem wskazanych komparatorów.

Metodykę badania KEYNOTE-045 ukierunkowano na ocenę skuteczności pembrolizumabu (lek Keytruda) względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. W ramach chemioterapii podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w zależności od decyzji badacza, a także dostępności poszczególnych opcji w ośrodkach biorących udział w badaniu. W przypadku docetakselu pacjenci musieli spełnić dodatkowe kryteria (stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1 \times \text{ULN}$, stężenie AST $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, stężenie ALP $> 2,5 \times \text{ULN}$).

Łącznie w badaniu wzięło udział 542 pacjentów, w tym w grupie pembrolizumabu 270 osób oraz w grupie chemioterapii 272 chorych. W ramach chemioterapii 84 pacjentów otrzymało docetaksel, 84 paklitaksel i 87 winfluninę. Większość pacjentów uczestniczących w badaniu cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1: 97%, 2: 1-2%). U większości chorych (86%) guz pierwotny był umiejscowiony w dolnym obszarze układu moczowego, do którego zaliczamy pęcherz moczowy i cewkę moczową. Przerzuty występowały u 96% pacjentów. Wcześniejsze leczenie chirurgiczne zastosowano u 21% pacjentów.

W grupie badanej pacjenci otrzymywali dożylnie pembrolizumab w dawce 200 mg przez 30 min. Lek podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu. Pacjenci w grupie kontrolnej w zależności od wybranej przez badacza chemioterapii: otrzymywali dożylnie docetaksel: 75 mg/m² lub paklitaksel 175 mg/m² we wlewie trwającym 3 godz. lub winfluninę 320 mg/m² we wlewie trwającym 20 min. Niezalenie od wybranej opcji chemioterapeutyk podawano w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu. Wszyscy pacjenci z ramienia chemioterapii otrzymali profilaktyczną terapię reakcji alergicznych. Leczenie kontynuowano

do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza o przerwaniu leczenia lub momentu zakończenia 2-letniej terapii pembrolizumabem (dotyczy wyłączenie ramienia pembrolizumabu).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, oceniano również odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki obejmujące skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W badaniu testowano hipotezę wyższej skuteczności (superiority) terapii pembrolizumabem nad chemioterapią.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Charakterystyka głównego badania analizy (KEYNOTE-045)

Badanie	KEYNOTE-045				
	Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp.				
Metodyka badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Ameryka Pł. i Pd. Europa [1 ośrodek w Polsce], Azja, Australia, Nowa Zelandia), randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy Testowana hipoteza: superiority Typ i podtyp badania (wg AOTMiT): IIA				
Okres leczenia mediana (zakres)	Pembrolizumab: 3,5 (<1–20,0) mies. [Analiza I] Chemioterapia: 1,5 (<1–14,2) mies. [Analiza I] Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, do decyzji badacza o przerwaniu leczenia lub – dotyczy wyłącznie ramienia PEM – do momentu zakończenia 2-letniej terapii pembrolizumabem. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby, ale byli w stanie klinicznie stabilnym, zgodnie z oceną wyników radiologicznych przez badacza, mogli nadal otrzymywać leczenie wg uznania badacza. Pacjenci z ramienia PEM, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź, mogli przerwać leczenie, jeśli stosowali terapię pembrolizumabem przez co najmniej 24 tygodnie oraz otrzymali co najmniej dwie dawki PEM po czasie uzyskania początkowej całkowitej odpowiedzi.				
Okres obserwacji mediana (zakres)	W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie:				
	Analiza	Miesiące	cut-off:	zdarzeń dla OS	zdarzeń dla PFS
	I	14,1 (9,9–22,1)	07.09.2016*	334*	437*
	II	18,5 (14,2–26,5)	18.01.2017	366	446
	III	22,5 (18,5–30,5)	19.05.2017	400	bd
	IV	27,7 (bd)	26.10.2017	417	468
	* badanie zostało przerwane na wtórnej analizie okresowej (<i>secondary interim analysis</i>), która miała miejsce 07.09.2016 r. - po wystąpieniu 334 zgonów w całej populacji pacjentów. W niniejszej analizie zostały uwzględnione także wyn ki ze zaktualizowanych analiz (<i>updated analyses</i>) z 18.01.2017 r., 19.05.2017 r. [źródło: CADTH 2018] (i 26.10.2017 r.)				
Populacja i schemat leczenia	Pembrolizumab = 270		200 mg/co 3 tyg. podawany <i>iv</i> przez 30 min. w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu.		
	Chemio-terapia = 272	PAK = 84	175 mg/m ² p.c./3 tyg podawany <i>iv</i> przez 3 godz. w 1 dniu każdego 3-tyg cyklu		Protokół dopuszczał zmianę dawkowania w przypadku wystąpienia AE.
		DOC = 84	75 mg/m ² p.c./3 tyg. podawany <i>iv</i> w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu		
		WNF = 87	320 mg/m ² p.c./3 tyg podawana <i>iv</i> przez 20 min. w 1 dniu każdego 3-tyg. cyklu		
Wybrane kryteria włączenia	1) wiek ≥ 18 lat; 2) potwierdzony cytologicznie lub histologicznie rak urotelialny miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej; 3) rak przejściowokomórkowy lub przeważający rak przejściowokomórkowy; 4) progresją choroby po leczeniu CTH opartym o związek platyny w stadium zaawansowanym choroby lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po leczeniu CTH adjuwantową lub neoadjuwantową opartą o związku platyny; 5) pacjent po nie więcej niż 2 liniach CTH stosowanych w stadium zaawansowanym (przerzutowym) choroby;				

	6) choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v. 1.1; 7) wynik w skali ECOG 0,1 lub 2; 8) dostępność próbki tkanki zmiany nowotworowej uprzednio nienapromieniowanej do analizy biomarkerów; 9) prawidłowe funkcjonowanie organów
Wybrane kryteria wykluczenia	1) łącznie: wynik w skali ECOG 2 oraz jeden lub więcej niekorzystnych czynników prognostycznych dla II linii terapii, m.in. poziom Hb <10 g/dl, obecność przerzutów w wątrobie, otrzymanie ostatniej dawki chemioterapii <3 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty PD-1, anty-PDL-1) lub przeciwciał skierowanych przeciwko anty-CTLA-4; 3) aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania leczenia systematycznego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub ciężka choroba autoimmunologicznej/zespół wymagające leczenia systemowego lub immunosupresantów; 4) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub/i nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; 5) aktywna choroba serca; 6) infekcja HIV; 7) aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; 8) udokumentowana śródmiąższowa choroba płuc lub aktywne niezakaźne zapalenie płuc; 9) aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej
Najważniejsze oceniane punkty końcowe	<u>I-rzędowy PK</u> : OS, PFS <u>Pozostałe PK</u> : odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii, jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EQ-5D VAS. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.

PK – punkt końcowy

Tabela 13. Porównanie charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania KEYNOTE-045

Badanie KEYNOTE-045		PEM		CTH	
Liczba pacjentów		270		272 (PAK: 84, DOC:84, WNF: 87)	
Wiek; mediana (zakres) [lata]		67 (29–88)		65 (26–84)	
Wiek ≥65 r.ż., n (%)		165 (61,1%)		147 (54%)	
Płeć męska (%)		74%		74%	
ECOG (%)	0	44%	97%	39%	97%
	1	53%		58%	
	2	1%	2%		
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	11%	14%		
	W przeszłości	50%	54%		
	Nigdy	39%	31%		
Umieszczenie guza pierwotnego (%)	Dolny obszar (pęcherz moczowy lub cewka moczowa)	86%	86%		
	Górny obszar (miedniczka nerkowa lub moczowód)	14%	14%		
Czas od ostatniej chemioterapii (%)	<3 mies.	38%	38%		
	≥3 mies.	62%	61%		
Ekspresja PD-L1 w guzie (%)	<10%	69%	65%		
	≥10%	27%	33%		
Obecność przerzutów (%)		96%	96%		
Lokalizacja przerzutów (%)	Wątroba	34%	35%		
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne (%) (wcześniejsza cystektomia lub nefrektomia wraz z moczowodem)		23%	19%		
Wcześniejsza terapia (%)	Neoadjuwantowa	7%	8%		
	Adjuwantowa	4%	11%		
	I linia	68%	58%		
	II linia	20%	22%		
Wcześniejsze leczenie związkami platyny (%)	Cisplatyna	73%	78%		
	Karboplatyna	26%	21%		
	Oksaliplatyna lub nedplatyna	<1%	1%		

Komentarz Agencji:


Obserwowana była ok. 5% różnica między ramionami badania dla kilku podstawowych cech charakterystycznych, takich jak: status palenia, nowotwór PD-L1 CPS (*combined positive score*), lekkim stosowanym we wcześniejszym leczeniu i stan sprawności ECOG. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przez kanadyjską Agencję w swojej rekomendacji z 2018 r. te podstawowe cechy reprezentują potencjalne czynniki zakłócające, a brak równowagi między nimi może wpłynąć na szacunki efektów w obu kierunkach. Na żądanie CADTH wnioskodawca dostarczył analizę post-hoc dla OS i PFS z dostosowaniem do statusu palenia, guza PD-L1 CPS, wcześniejszego leczenia i statusu ECOG. Wartość p dla interakcji nie była istotna dla żadnego z czynników. [źródło: CADTH 2018 Final Clinical Guidance Report]



4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizę oparto na jednym badaniu klinicznym (badanie KEYNOTE-045) zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym. Badanie KEYNOTE-045 cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. przeżycie całkowite), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski płynące z obserwacji w zakresie OS.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	Badanie KEYNOTE-045	Wyjaśnienie
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją ze względu na wynik w skali ECOG, obecność przerzutów do wątroby, poziom Hb oraz czas od ostatniej chemioterapii
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IVRS
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie 	Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu.
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	OS, PFS i ORR Niskie 	Na ocenę OS (pierwszorzędowy PK) nie wpływa obecność zaślepienia.
	pozostałe PK Wysokie 	PFS oraz ORR oceniała niezależna komisja radiologiczna.
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie 	Głównymi przyczynami przerwania leczenia były: progresja (PEM: 70% vs

			CTH: 59%) i zdarzenia niepożądane (11% vs 13%).*
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie		Nie stwierdzono.
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie		Nie stwierdzono.

OS – przeżycie całkowite, PK – punkty końcowe

* na podstawie publikacji Fradet 2019

OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. W głównym badaniu klinicznym (KEYNOTE-045) w ramach chemioterapii oprócz paklitakselu i docetakselu podawano winfluninę w zależności od decyzji badacza. W badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji odnośnie rodzaju leczenia stosowanego w ramach chemioterapii, badanie także nie posiada odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic dla porównania pembrolizumabu względem paklitakselu lub docetakselu. Pomimo tego, wyniki uzyskane dla poszczególnych podgrup dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami głównej analizy klinicznej tj. dla porównania pembrolizumab vs chemioterapia i wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.
2. Główne badanie kliniczne (KEYNOTE-045) przeprowadzono metodą otwartej próby, co jednak jest typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu związane jest wprawdzie z rzadko występującymi, ale specyficznymi dla terapii immunologicznych zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak nadczynność czy niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i inne. Z kolei u pacjentów otrzymujących chemioterapię standardową z wykorzystaniem taksanów (paklitaksel, docetaksel) stosunkowo często pojawiają się objawy uszkodzenia szpiku tj. anemia (25%), neutropenia (16%), czy neuropatia czuciowa (11%) które z kolei u pacjentów leczonych pembrolizumabem występowały sporadycznie. Biorąc pod uwagę powyższe różnice nie byłoby możliwe skuteczne zaślepienie, gdyż pacjenci i lekarze w oparciu o doznawane dolegliwości byłiby w stanie określić rodzaj przypisanej terapii, czyli złamać zaślepienie. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, że punkty końcowe, przy ocenie których odgrywają rolę czynniki subiektywne (np. odpowiedź na leczenie, PFS) przeprowadzono z wykorzystaniem niezależnego zaślepionego komitetu radiologicznego. Ponadto w badaniu oceniano także obiektywne punkty końcowe takie jak OS – w przypadku których nie jest wymagana obecność zaślepienia.
3. W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, PFS nie stanowi adekwatnego miernika skuteczności immunoterapii, a także nie jest właściwym surogatem dla OS w przypadku opcji terapeutycznych zaliczanych do grupy immunoterapeutyków (do tej grupy należy także pembrolizumab), co wynika z mechanizmu działania tej grupy leków, w tym tzw. zjawiska pseudoprogresji. Warto jednak podkreślić, że odsetek pacjentów przeżywających bez progresji 12 i 24 mies. był istotnie wyższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii.
4. W badaniu KEYNOTE-045 nie zastosowano zaślepienia przy ocenie jakości życia, aczkolwiek uzyskany wynik można uznać za wiarygodny i prawidłowo odzwierciedlający rzeczywistość, gdyż znajduje potwierdzenie w pozostałych punktach końcowych istotnych dla pacjenta. Terapia wydłużająca przeżycie całkowite, zwiększająca prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszająca ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych z dużym prawdopodobieństwem przyczynia się do poprawy jakości życia
5. W trakcie ekstrakcji wyników badania KEYNOTE 045 napotkano na rozbieżności pomiędzy poszczególnymi dokumentami źródłowymi (poster Bellmunt 2018 i poster Fradet 2018), a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych (poster Fradet 2018). Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych i opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (number needed to treat) lub NNH (number needed to harm) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na poczet niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej. Z uwagi na zakres głównego badania klinicznego (KEYNOTE-045) w pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla porównania pembrolizumabu względem chemioterapii, które w razie dostępności poszczególnych punktów końcowych uzupełniano wynikami analizy w warstwach w zależności od rodzaju zastosowanej chemioterapii.



4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej (IV) wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów w populacji docelowej. Wartość hazardu względnego (HR = 0,70 [0,57; 0,85]) wskazuje, że stosowanie pembrolizumabu zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów o 30% w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią.

OGÓLNA POPULACJA BADANIA

Tabela 15. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH

Analiza cząstkowa		PEM		CTH		PEM vs CTH	p
Okres obserwacji (mediana)	Źródło	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I: OB: 14,1 mies.	Bellmunt 2017	270	10,3 [8,0; 11,8]	272	7,4 [6,1; 8,3]	0,73 [0,59; 0,91]	0,00224
Analiza II: OB: 18,5 mies.	Bajorin 2017*	270	10,3 [8,0; 12,3]	272	7,4 [6,3; 8,1]	0,70 [0,57; 0,86]	0,00040
Analiza III: OB: 22,5 mies.	de Wit 2017b*	270	10,3 [8,0; 12,3]	272	7,4 [6,3; 8,3]	0,70 [0,57; 0,86]	0,0003

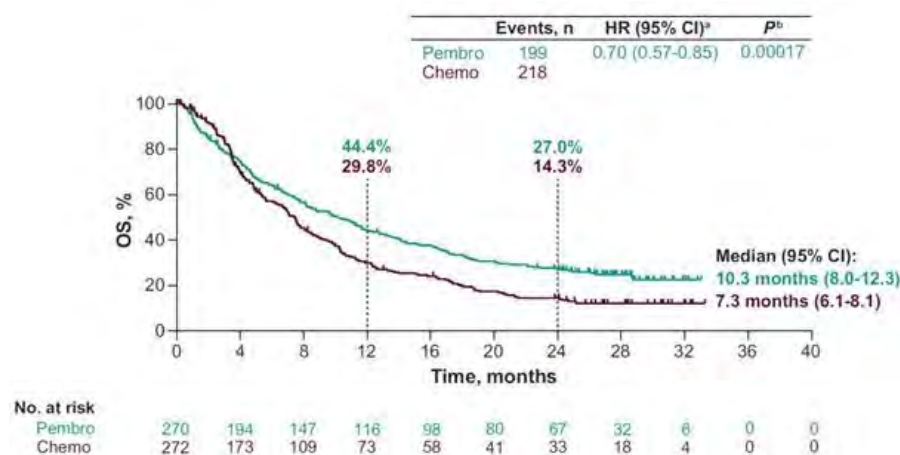
Analiza IV OB.: 27,7 mies.	Fradet 2018*	270	10,3 [8,0; 12,3]	272	7,3 [6,1; 8,1]	0,70 [0,57; 0,85]	0,00017
	Fradet 2019	270	10,1 [8,0; 12,3]	272	7,3 [6,1; 8,1]	0,70 [0,57; 0,85]	0,00015

* abstrakt/poster

Dwa procent pacjentów w grupie pembrolizumabu i 22% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymało kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego (po zakończeniu udziału w badaniu KEYNOTE-045). Większość pacjentów z ramienia CTH była leczona pembrolizumabem (10%), a następnie atezolizumabem (4%) i niwolumabem (3%), podczas gdy wszyscy pacjenci z ramienia PEM byli leczeni w kolejnej linii atezolizumabem. [źródło: CADTH 2018 Final Clinical Guidance Report]

Zgodnie z informacjami z rekomendacji CADTH 2018: „wynik OS może być zakłócony (*confounded*), ponieważ pacjenci mogli być poddawani kolejnym liniom leczenia (np. atezolizumabem)”. Aby uwzględnić potencjalny efekt ww. zakłóceń, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przy użyciu modelu RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time). Jednak wyniki tej analizy nie zostały przedstawione w materiałach CADTH ze względu na brak zgody wnioskodawcy na publikację.

[źródło: CADTH 2018 Final Clinical Guidance Report]



Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów w ocenie badacza w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza IV)

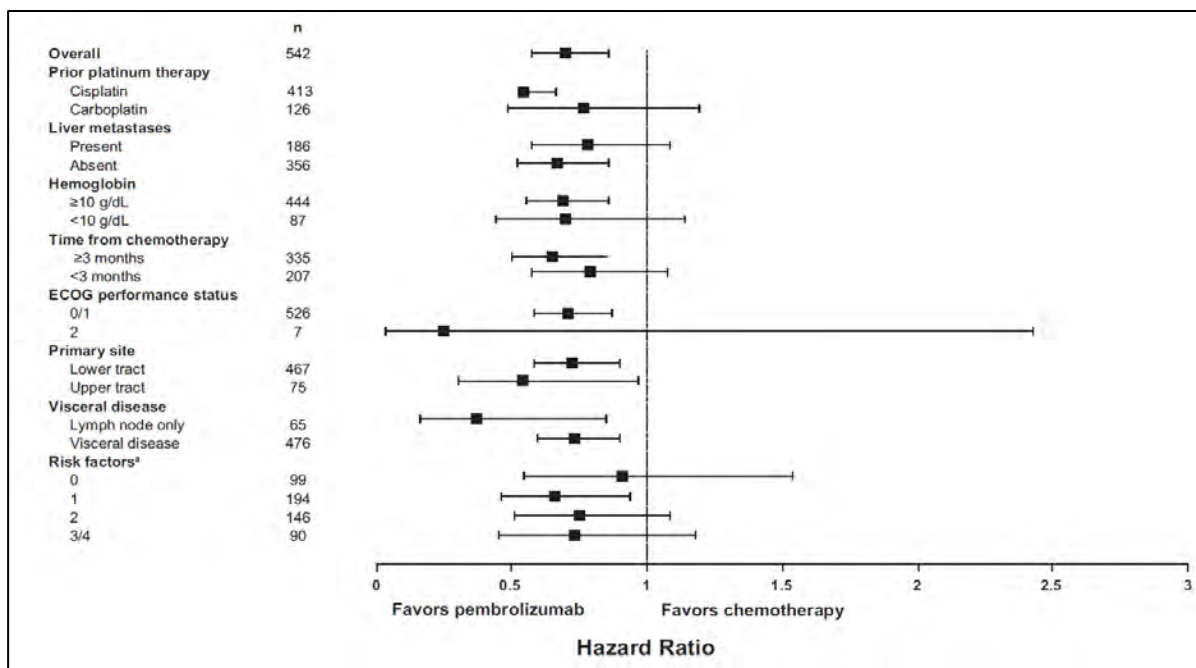
Inspekcja wzrokowa (powyższego) wykresu Kaplana-Meiera wskazuje na korzystniejszy efekt terapeutyczny chemioterapii w początkowych miesiącach terapii (do 4 mies.).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę „została przeprowadzona przez producenta leku szczegółowa analiza przyczyn zgonów wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem w tym okresie wskazała, że potencjalnymi czynnikami związanymi ze zwiększoną śmiertelnością były: obecność przerzutów do wątroby oraz choroba szybko postępująca w trakcie wcześniejszej terapii związkami platyny. W związku z tym w ChPL Keytruda znalazły się odpowiednie ostrzeżenia skierowane do fachowego personelu medycznego.”

OGÓLNA POPULACJA BADANIA W PODZIALE NA PODGRUPY

Na konferencji ESMO został zaprezentowany poster De Wit 2017b przedstawiający wyniki OS z podziałem na podgrupy według charakterystyki wyjściowej populacji włączanej do badania: lek podawany w ramach wcześniejszej chemioterapii, obecność przerzutów do wątroby, stężenia hemoglobiny, czasu od chemioterapii, statusu ECOG, umiejscowienia guza pierwotnego, obecności choroby trzewnej, liczby czynników ryzyka.

Szczegóły przedstawiana rycina poniżej.



Rycina 1. Przeżycie całkowite pacjentów w podziale na podgrupy w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza III) [źródło: De Wit 2017b]

OGÓLNA POPULACJA BADANIA W PODZIALE NA RODZAJ PRZYJMOWANEJ CTH

Analiza w podgrupach w zależności od rodzaju chemioterapii w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje na przewagę pembrolizumabu nad każdym z ocenianych chemioterapeutyków, choć przewaga nad paklitakselem i docetakselem nie osiągnęła progu istotności statystycznej [Bellmunt 2017]. Wnioskodawca przeprowadził obliczenia własne w celu uzyskania wyniku wspólnego dla paklitakselu i docetakselu (wynik zaprezentowany w tabeli poniżej). Jednak (zgodnie z ograniczeniami wnioskodawcy) „w badaniu nie przeprowadzono stratyfikacji odnośnie rodzaju leczenia stosowanego w ramach chemioterapii, badanie także nie posiada odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania różnic dla porównania pembrolizumabu względem paklitakselu lub docetakselu.”

Tabela 16. Przeżycie całkowite w ocenie badacza w poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-045

Analiza cząstkowa	Liczba zgonów / liczba pacjentów		PEM vs Komparator	[źródło: Bellmunt 2017]
			HR [95% CI]	
Analiza I: 14,1 mies.	Chemioterapia Ogółem	334/542	0,73 [0,59; 0,91]	
	PAK	208/350	0,76 [0,55; 1,04]	
	DOC	203/350	0,76 [0,55; 1,05]	
	WNF	216/353	0,69 [0,51; 0,94]	
	PAK i DOC (wyn k łączny*)	bd	0,76 [0,61; 0,95]*	

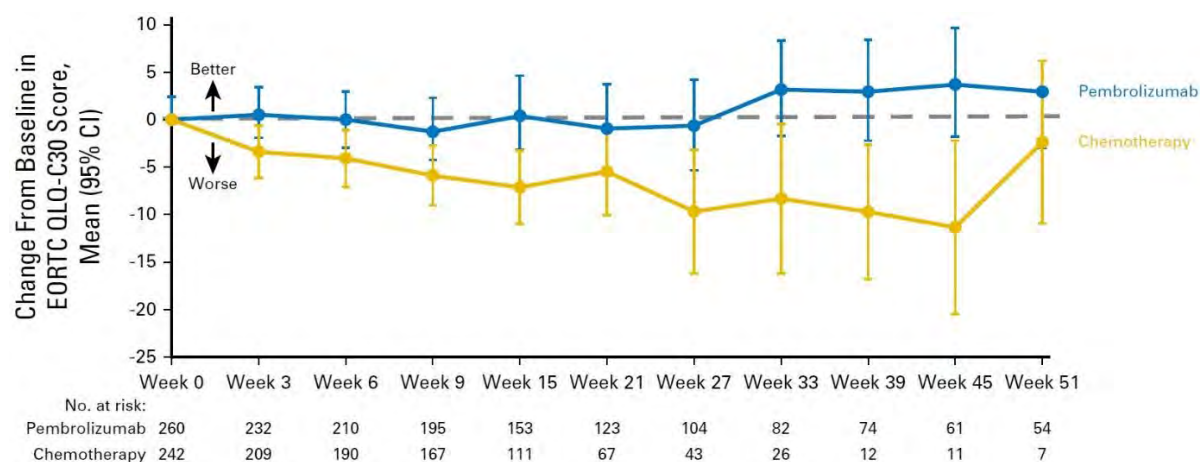
* Obliczenia własne wnioskodawcy

JAKOŚĆ ŻYCIA (QoL)

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

skala EORTC-QLQ-C30

Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych pembrolizumabem wykazywała stabilny charakter, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię uległa pogorszeniu, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.



Wykres 2. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH ($p < 0,001$) (Analiza II) [źródło: Vaughn 2018]

Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu z ramieniem stosującym chemioterapię.

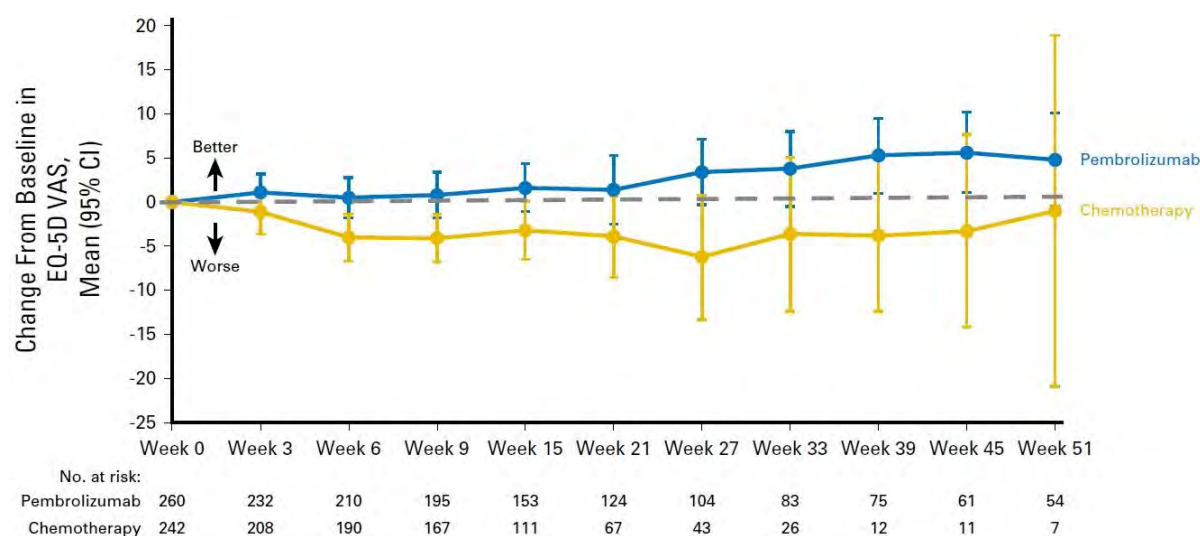
Tabela 17. Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza II) [źródło: Vaughn 2018]

PEM		CTH		PEM vs CTH	p
N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
260	3,5 [bd; bd]	242	2,3 [bd; bd]	0,72 [0,56; 0,92]	0,004

TTD – został określony jako czas do pierwszego wystąpienia ≥ 10 -punktowego spadku w stosunku do wartości wyjściowej.

skala EQ-5D VAS

W ramach oceny jakości życia pacjentów przeprowadzonej z użyciem wizualnej analogowej skali VAS kwestionariusza EQ-5D wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią po 15 tyg. trwania badania.



Wykres 3. Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH ($p < 0,001$) (Analiza II) [źródło: Vaughn 2018]

Tabela 18. Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza II) [źródło: Vaughn 2018]

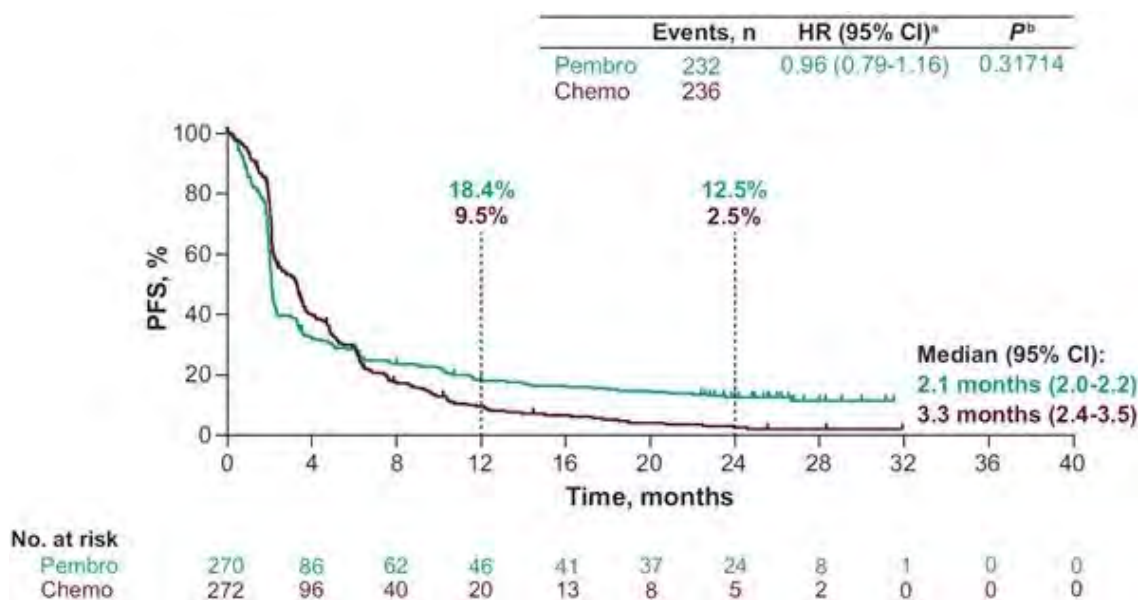
OB [tyg.]	Zmiana wyniku EQ-5D VAS względem baseline [pkt] [95% CI]		PEM vs CTH	p
	PEM	CTH	MD [95% CI]	
15 tyg.	0,73 [-1,83; 3,29]	-5,73 [-8,59; -2,87]	6,45 [2,75; 10,16]	<0,001

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

Wyniki wszystkich analiz cząstkowych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie PFS (mediana PFS: 2,1 m-ca vs 3,3 m-ca).

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEM		CTH		PEM vs CTH	p
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Analiza I: OB (mediana): 14,1 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,3; 3,5]	0,98 [0,81; 1,19]	0,4
Analiza II: OB (mediana): 18,5 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,5]	0,96 [0,79; 1,16]	0,3
Analiza III: OB (mediana): 22,5 mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,5]	0,96 [0,79; 1,16]	0,3
Analiza IV: OB (mediana): 27,7mies.	270	2,1 [2,0; 2,2]	272	3,3 [2,4; 3,6]	0,96 [0,79; 1,16]	0,3



Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji w badaniu w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza IV)

Wyniki analizy warstwowej (w zależności od rodzaju chemioterapii) dla paklitakselu i docetakselu były spójne z wynikami analizy ITT.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji lub zgonu oceniane przez niezależną komisję (IRRC) poszczególnych podgrupach w badaniu KEYNOTE-45 [Analiza I: OB (mediana): 14,1 mies.]

Analiza cząstkowa	Komparator	PEM vs Komparator
		HR [95% CI]
Analiza I: OB (mediana): 14,1 mies.	Chemioterapia Ogółem	0,98 [0,81; 1,19]
	PAK	0,94 [0,71; 1,24]
	DOC	0,97 [0,73; 1,28]
	WNF	1,09 [0,83; 1,44]
	PAK i DOC (wyn k łączny ^c)	0,95 [0,78; 1,17] ^c

^c Obliczenia własne wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE (ORR)

Wyniki analiz cząstkowych wskazują, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz odpowiedzią całkowitą (CR) w grupie stosującej pembrolizumab był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie chemioterapii.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową (PR) był wyższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii jednakże w najnowszej analizie cząstkowej (IV) obserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Natomiast wynik zarówno dla SD (stabilizacja choroby) jak i dla PD (progresja choroby) był statystycznie gorszy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii w I, II i IV (najnowszej) analizie cząstkowej.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie oceniane przez niezależną komisję (IRRC) w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	PEM	CTH	PEM vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Analiza I: OB (mediana) 14,1 mies.				
ORR*	57/270 (21)	31/272 (11)	1,85 [1,24; 2,77]	NNT = 11 [7; 29]
CR	19/270 (7)	9/272 (3)	2,13 [0,98; 4,62]	NNT = 27 [14; 10110]
PR	38/270 (14)	22/272 (8)	1,74 [1,06; 2,86]	NNT = 17 [9; 139]
SD	47/270 (17)	91/272 (33)	0,52 [0,38; 0,71]	NNH = 6 [4; 11]
PD	131/270 (49)	90/272 (33)	1,47 [1,19; 1,81]	NNH = 6 [4; 13]
Analiza II: OB (mediana) 18,5 mies.				
ORR*	57/270 (21)	30/272 (11)	1,91 [1,27; 2,88]	NNT = 10 [7; 26]
CR	21/270 (8)	8/272 (3)	2,64 [1,19; 5,87]	NNT = 21 [12; 95]
PR	36/270 (13)	22/272 (8)	1,65 [1,00; 2,73]	NNT = 20 [10; 1828]
SD	47/270 (17)	92/272 (34)	0,51 [0,38; 0,70]	NNH = 6 [4; 10]
PD	131/270 (49)	90/272 (33)	1,47 [1,19; 1,81]	NNH = 6 [4; 13]
Analiza III: OB (mediana) 22,5 mies.				
ORR	57/270 (21)	30/272 (11)	1,91 [1,27; 2,88]	NNT = 10 [7; 26]
CR	21/270 (8)	8/272 (3)	2,64 [1,19; 5,87]	NNT = 21 [12; 95]
PR	36/270 (13)	22/272 (8)	1,65 [0,997; 2,73]	NNT = 20 [10; 1828]
Analiza IV: OB (mediana) 27,7 mies.				
ORR	57/270 (21)	30/272 (11)	1,91 [1,27; 2,88]	NNT = 10 [7; 26]
CR	25/270 (9)	8/272 (3)	3,15 [1,45; 6,85]	NNT = 16 [10; 44]
PR	32/270 (12)	22/272 (8)	1,47 [0,87; 2,45]	RD = 0,04 [-0,01; 0,09]
SD**	47/270 (17)	92/272 (34)	0,51 [0,38; 0,70]	NNH = 6 [4; 10]
PD**	131/270 (49)	90/272 (33)	1,47 [1,19; 1,81]	NNH = 6 [4; 13]

* wyniki raportowane jako NE – non-evaluable i NA – no assessment 35/270 (13) dla PEM vs 60/272 (22) dla CTH.

** wynik z publikacji Fradet 2019

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W grupie pembrolizumabu **istotnie statystycznie wyższe było ryzyko** wystąpienia AESI [zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania] (w tym w stopniu ≥ 3); natomiast **istotnie statystycznie niższe ryzyko** obserwowano w zakresie występowania wystąpienia AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3), AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3) oraz SAE związanych z leczeniem.

W grupie leczonej pembrolizumabem odnotowano 13 zgonów, których przyczyną były AE, natomiast w grupie leczonej chemioterapią raportowano 8 tego rodzaju zdarzeń. Spośród raportowanych zgonów po 4 z każdej grupy zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęstszą przyczyną zgonu były infekcje i zakażenia, a zdarzenia te były zgodne z poznanym już profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu będącego następstwem AE.

Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania PEM vs CTH w badaniu KEYNOTE-045

Analiza cząstkowa OB. (mies.) mediana	Punkt końcowy	PEM	CTH	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
AE					
Analiza I: 14,1 [Bellmunt 2017]	AE ogółem	248/266 (93)	250/255 (98)	0,95 [0,92; 0,99]	NNT = 21 [13; 75]
	AE ≥ 3 stopnia	139/266 (52)	160/255 (63)	0,83 [0,72; 0,97]	NNT = 10 [6; 49]
TEAE (AE zw. z leczeniem)					
Analiza IV: 27,7 [Fradet 2019]	AE zw. z leczeniem	165/266 (62)	231/255 (91)	0,68 [0,62; 0,76]	NNT = 4 [3; 5]
	AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia	44/266 (17)	128/255 (50)	0,33 [0,23; 0,44]	NNT = 3 [3; 4]
AESI					
Analiza I: 14,1 [Bellmunt 2017]	AESI ogółem	45/266 (17)	19/255 (8)	2,27 [1,37; 3,77]	NNH = 11 [7; 26]
	AESI ≥ 3 stopnia	12/266 (5)	4/255 (2)	2,88 [0,94; 8,80]	NNH = 33 [17; 5232]
				wynik na skraju istotności statystycznej	
Analiza IV: 27,7 [Fradet 2019]	AESI ogółem	52/266 (20)	17/255 (7)	2,93 [1,74; 4,93]	NNH = 7 [5; 13]
SAE					
Analiza IV: 27,7 [Fradet 2019]	SAE zw. z leczeniem	32/266 (10)	57/255 (22)	0,54 [0,36; 0,8]	NNT = 10 [6; 26]
Zgony					
Analiza I: 14,1 [Bellmunt 2017]	Z powodu AE	13/266 (4)	8/255 (3)	1,56 [0,66; 3,7]	0,02 [-0,02; 0,05]
	Z powodu AE zw. z leczeniem (TEAE)	4/266 (2)	4/255 (2)	0,96 [0,24; 3,79]	0,001 [-0,02; 0,02]
	Z powodu TEAE ≥ 3 stopnia	4/266 (2)	4/255 (2)	0,96 [0,24; 3,79]	0,001 [-0,02; 0,02]

AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zawierają zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego.
TEAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) wskazuje, że w grupie pembrolizumabu **istotnie statystycznie większe** niż w ramieniu chemioterapii było ryzyko wystąpienia świądu (który odnotowano u 20% pacjentów w grupie badanej), natomiast **mniejsze** niż w ramieniu chemioterapii było ryzyko wystąpienia zdarzeń takich jak: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, astenia, anemia, zaparcia, neuropatia czuciowa obwodowa, neuropatia obwodowa, łysienie czy zmniejszenie liczby neutrofilii.

W kategorii TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie pembrolizumabu **istotnie statystycznie niższy** niż w ramieniu kontrolnym był odsetek pacjentów doświadczających: zmniejszenia liczby neutrofilii czy neutropenii.

Tabela 23. Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w ocenie badacza, niezależnie od stopnia zdarzenia oraz ≥ 3 stopnia dla porównania PEM vs CTH w badaniu KEYNOTE-045 [Analiza IV: mediana 27,7 mies.] [źródło: Fradet 2019, aktualizacja danych wnioskodawcy]

Domena	PEM	CTH	PEM vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]
TEAE bez względu na stopień*				

Domena	PEM	CTH	PEM vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]
Świąd	52/266 (20)	8/255 (3)	6,23 [3,02; 12,86]	NNH = 7 [5; 9]
Zmęczenie	37/266 (14)	71/255 (28)	0,50 [0,35; 0,71]	NNT = 8 [5; 15]
Nudności	30/266 (11)	62/255 (24)	0,46 [0,31; 0,69]	NNT = 8 [6; 16]
Zmniejszenie apetytu	25/266 (9)	43/255 (17)	0,56 [0,35; 0,88]	NNT = 14 [8; 40]
Biegunka	24/266 (9)	33/255 (13)	0,70 [0,42; 1,15]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]
Astenia	17/266 (6)	36/255 (14)	0,35 [0,21; 0,6]	NNT = 9 [6; 17]
Anemia	8/266 (3)	64/255 (25)	0,12 [0,06; 0,24]	NNT = 5 [4; 7]
Zaparcia	7/266 (3)	52/255 (20)	0,13 [0,06; 0,28]	NNT = 6 [5; 9]
Neuropatia czuciowa obwodowa	2/266 (1)	28/255 (11)	0,07 [0,02; 0,28]	NNT = 10 [8; 16]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	1/266 (<1)	37/255 (15)	0,03 [0; 0,19]	NNT = 8 [6; 11]
Neuropatia obwodowa	1/266 (<1)	27/255 (11)	0,04 [0,005; 0,26]	NNT = 10 [8; 16]
Neutropenia	0/266 (0)	40/255 (16)	0,01 [0; 0,19]	NNT = 7 [5; 9]
Łysienie	0/266 (0)	96/255 (38)	0,005 [0,0003; 0,08]	NNT = 3 [3; 4]
TEAE ≥3 stopnia*				
Zmniejszenie liczby neutrofilii	1/266 (<1)	31/255 (12)	0,03 [0; 0,22]	NNT = 9 [7; 13]
Neutropenia	0/266 (0)	35/255 (14)	0,01 [0; 0,22]	NNT = 8 [6; 11]

* raportowano AE występujące u ≥10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

W przypadku analizy AESI, w grupie pembrolizumabu obserwowano istotnie statystycznie **większe ryzyko** wystąpienia AESI ogółem, a także (wśród poszczególnych AESI) wystąpienia nadczynności i niedoczynności tarczycy oraz zapalenia płuc; a **mniejsze ryzyko** wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W analizie zaobserwowano także, że zapalenie płuc ≥3 stopnia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu niż chemioterapii (odnotowano je u 6 pacjentów z grupy pembrolizumabu, natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono takich przypadków).

Tabela 24. Szczegółowe AESI niezależnie od związku z leczeniem w ocenie badacza dla porównania PEMB vs CT w badaniu KEYNOTE-045 [Analiza I: mediana 14,1 mies.] [źródło: Bellmunt 2017]

Domena	PEM	CTH	PEM vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]
AESI bez względu na stopień nasilenia				
Dowolne AESI	45/266 (17)	19/255 (8)	2,27 [1,37; 3,77]	NNH = 11 [7; 26]
Niedoczynność tarczycy	17/266 (6)	3/255 (1)	5,43 [1,61; 18,31]	NNH = 19 [11; 50]
Nadczynność tarczycy	10/266 (4)	1/255 (<1)	9,59 [1,24; 74,35]	NNH = 29 [17; 104]
Zapalenie płuc	11/266 (4)	1/255 (<1)	10,55 [1,37; 81,09]	NNH = 26 [15; 81]
Zapalenie jelita	6/266 (2)	1/255 (<1)	5,75 [0,70; 47,44]	0,02 [-0,001; 0,04]
Reakcje związane z infuzją	2/266 (1)	10/255 (4)	0,19 [0,04; 0,87]	NNT = 32 [18; 175]
Zapalenie nerek	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ciężkie reakcje skórne	2/266 (1)	3/255 (1)	0,64 [0,11; 3,79]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zapalenie tarczycy	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,13; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]

Domena	PEM	CTH	PEM vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]
Niedoczynność kory nadnerczy	1/266 (<1)	0/255 (0)	2,88 [0,12; 70,28]	0,004 [-0,01; 0,01]
Zapalenie mięśni	0/266 (0)	1/255 (<1)	0,32 [0,01; 7,81]	-0,004 [-0,01; 0,01]
AESI ≥3 stopnia				
Zapalenie płuc	6/266 (2)	0/255 (0)	12,46 [0,71; 220,13]	NNH = 44 [23; 303]
Zapalenie jelita	3/266 (1)	0/255 (0)	6,71 [0,35; 129,29]	0,01 [-0,003; 0,03]
Zapalenie nerek	2/266 (1)	0/255 (0)	4,79 [0,23; 99,37]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ciężkie reakcje skórne	1/266 (<1)	3/255 (1)	0,32 [0,03; 3,05]	-0,01 [-0,02; 0,01]

AESI - Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Szczegółowe zestawienie danych odnośnie profilu bezpieczeństwa przedstawiono w Aneksie analizy klinicznej wnioskodawcy (Rozdz. Aneks C).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda

źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (z 30.05.2019 r.)

(Wybrane) specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, włączając zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego, podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać lub zakończyć i należy podać kortykosteroidy.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia objawów

przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza i zapalenie mózgu.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania i jej rokowań, obejmowała pewien odsetek pacjentów, którzy mogli otrzymywać chemioterapię opartą na karboplatynie, dla których korzyści oceniane są w badaniu porównawczym oraz pacjentów, których zakwalifikowano do monoterapii, dla których dane z randomizacji nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 wg kryteriów ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 791 pacjentów z NDRP, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (49%), niedokrwistość (48%), zmęczenie (38%), zaparcia (34%), biegunka (31%), neutropenia (29%) i zmniejszenie łaknienia (28%). Działania niepożądane stopnia 3.-5. występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu.

Działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 25. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*

Działania niepożądane	Częstość	Monoterapia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość
	Często	trombocytopenia, limfopenia
	Niezbyt często	neutropenia, leukopenia, eozynofilia
	Rzadko	immunologiczna płamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcja związana z infuzją dożylną
	Niezbyt często	sarkoidoza
	Częstość nieznana	odrzucenie przeszczepionego narządu litego
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	niedoczynność tarczycy
	Często	nadczynność tarczycy

	Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
	Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
	Niezbyt często	cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne	Często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	epilepsja
	Rzadko	zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie mózgu
Zaburzenia oka	Często	suchość oczu
	Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
	Rzadko	zespół Vogta-KoyanagiHarady
Zaburzenia serca	Niezbyt często	wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza
	Rzadko	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia
	Często	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	zapalenie trzustki
	Rzadko	perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka, świąd
	Często	ciężkie reakcje skórne, rumień, bielactwo, suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna
	Niezbyt często	rogowacenie liszajowate, łuszczyca, zapalenie skóry, grudki, zmiana koloru włosów
	Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
	Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów
	Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka
	Często	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi
	Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy

* Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli powyżej mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc wystąpiło u 182 (3,7%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 78 (1,6%), 48 (1,0%), 9 (0,2%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,7 miesiąca (zakres od 2 dni do 21,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,2+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,3%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 75 (1,5%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 101 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 97 (2,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 28 (0,6%), 56 (1,1%) i 3 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 3,8 miesiąca (zakres od 7 dni do 20,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,2 miesiąca (zakres od 1 dnia do 8,7+ miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 28 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 75 pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby wystąpiło u 39 (0,8%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 7 (0,1%), 26 (0,5%) i 4 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 8 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres od 1 dnia do 20,9+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,3%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 27 pacjentów.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zapalenie nerek wystąpiło u 17 (0,3%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 3 (0,1%), 12 (0,2%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 12 dni do 12,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,8 miesiąca (zakres od 6 dni do

10,5+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 7 (0,1%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 9 pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemeteksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 32 (0,6%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 13 (0,3%), 15 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,3 miesiąca (zakres od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 3 dni do 18,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 8 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 9 pacjentów, u 7 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 197 (4,0%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 52 (1,1%) i 5 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 1 dnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,7 miesiąca (zakres od 4 dni do 15,5+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była

przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 3 (<0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 152 (77,2%) pacjentów, u 1 pacjenta pozostały następstwa.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 514 (10,4%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 377 (7,6%) i 7 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,5 miesiąca (zakres od 1 dnia do 18,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres od 2 dni do 29,9+ miesiąca).

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

Ciężkie reakcje skórne pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 66 (1,3%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3. lub 5. odpowiednio u 6 (0,1%), 48 (1,0%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 3,2 miesiąca (zakres od 4 dni do 19,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres od 1 dnia do 16,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 5 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 46 pacjentów.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

• URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Wnioskodawca podczas przeglądu przeprowadzonego w lipcu 2018 r. odnalazł na stronie agencji URPL 2 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz odrzucenie przeszczepu narządu łitego.

Źródło: Alert URPL Nowa treść informacji o produkcie-fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf; alert URPL Nowa treść informacji o produkcie-fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2018/06/WC500250488.pdf

• FDA (U.S. Food and Drug Administration)

Na stronie FDA znaleziono łącznie 5 dokumentów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu. W 2017 r. w ramach systemu monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku występowania zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu toksycznej nekrolizy naskórka, utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki wskutek toksycznego działania produktu na oczy oraz powikłań po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych podczas leczenia pembrolizumabem.

Źródło: Alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2017. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm; alert FDA Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January-March 2017. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm

W tym samym roku na stronie FDA opublikowano komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia i badaczy-onkologów dotyczący stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z deksametazonem i środkiem immunomodulującym w leczeniu szpiczaka mnogiego. Na podstawie

danych z dwóch badań klinicznych, ze względu na zwiększone ryzyko śmierci, FDA zarekomendowała wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Keytruda w terapii skojarzonej ze środkami immunomodulującymi oraz w chorobach nowotworowych hematologicznych w skojarzeniu z innymi lekami.

Źródło: Alert FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA (pembrolizumab) in Patients with Multiple Myeloma. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm574305.htm>

W czerwcu 2018 r. FDA wydała komunikat do pracowników służby zdrowia, badaczy i opinii publicznej, dotyczący zwiększonego ryzyka śmiertelności u uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami i niską ekspresją białka PD-L1 stosujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią opartą o związki platyny. W związku z powyższym, jedno ze wskazań do stosowania pembrolizumabu, zawarte w ulotce produktu leczniczego Keytruda®, zostało ograniczone do pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, dla których leczenie terapią opartą o cisplatynę jest nieodpowiednie, i u których w komórkach guza zachodzi ekspresja PD-L1 (Combined Positive Score ≥ 10) lub dla których terapia oparta o związki platyny jest nieodpowiednia, niezależnie od statusu PD-L1. FDA zwróciła uwagę, iż dokonywany przez lekarzy wybór odpowiedniego leczenia dla ww. pacjentów powinien odbywać się zgodnie z kryteriami opisanymi w sekcji 14. ulotki produktu leczniczego Keytruda.

Źródło: Alert FDA Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab): FDA Alerts Health Care Professionals and Investigators: FDA Statement - Decreased Survival in Some Patients in Clinical Trials Associated with Monotherapy. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>; alert FDA Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>

Ponadto na stronie FDA w okresie od czerwca 2015 r. do czerwca 2018 r. systematycznie dokonywano aktualizacji ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) m.in. w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Najważniejsze zmiany dotyczyły uzupełniania ulotki o informacje dotyczące ryzyka występowania m.in. endokrynopatii (zapalenie przysadki, zaburzenia tarczycy, cukrzyca typu I) i innych zaburzeń pochodzenia immunologicznego (ciężkie zapalenie skóry, w tym pemfigoid pęcherzowy, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza), reakcji alergicznych.

Źródło: Alert FDA Keytruda (pembrolizumab) Injection. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112172531/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm454354.htm>

• EMA (European Medicines Agency)

Na stronie agencji EMA nie znaleziono żadnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania pembrolizumab (lek Keytruda).

4.3. Komentarz Agencji

Dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem (wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami) pochodzą z badania RCT III fazy KEYNOTE-045, w którym oceniano skuteczność pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. W ramach chemioterapii podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę w zależności od decyzji badacza.

Skuteczność

Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (mediana OS: 10,3 vs 7,4 m-ca, HR = 0,73 [0,59; 0,91]). Wyniki badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie PFS (mediana PFS: 2,1 vs 3,3 m-ca; HR = 0,96 [0,79; 1,16]).

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej (mediana okresu obserwacji: 27,7 mies.) wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [ORR] (NNT = 10 [7; 26]), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą [CR] (NNT = 16 [10; 44]), natomiast w zakresie stabilizacji choroby [SD] (NNH = 6 [4; 10]) jak i dla progresji choroby [PD] (NNH = 6 [4; 13]) wynik ten był istotnie statystycznie gorszy.

Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Czas do pogorszenia jakości życia [TTD] był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii (mediana TTD: 3,5 vs 2,3 m-ca; HR = 0,72 [0,56; 0,92]).

Bezpieczeństwo

W grupie pembrolizumabu było istotnie statystycznie **wyższe ryzyko** wystąpienia AESI [zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania] (w tym w stopniu ≥ 3); natomiast istotnie statystycznie **niższe ryzyko** obserwowano w zakresie występowania wystąpienia AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3), AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3) oraz SAE związanych z leczeniem.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu będącego następstwem AE (w grupie PEM odnotowano 13 takich zgonów, natomiast w grupie CTH – 8).

Analiza poszczególnych TEAE [zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem] wskazuje, że w grupie PEM było istotnie statystycznie **większe ryzyko** niż w ramieniu CTH wystąpienia świądu, natomiast **mniejsze** niż w ramieniu CTH było **ryzyko** wystąpienia: zmęczenia, nudności, zmniejszenia apetytu, astenii, anemii, zaparcia, neuropatii czuciowej obwodowej, neuropatii obwodowej, łysienia czy zmniejszenia liczby neutrofilii. Z TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie PEM istotnie statystycznie **niższy** niż w ramieniu CTH był odsetek pacjentów doświadczających: zmniejszenia liczby neutrofilii i neutropenii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10 C65, C66, C67, C68)”, w populacji dorosłych chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (), w porównaniu z paklitaksem (PAK)/docetaksem (DOC).

Komentarz Agencji:

W badaniu KEYNOTE-045, będącym podstawą analizy klinicznej (i ekonomicznej), uczestniczyli chorzy z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej otrzymali **dwie lub mniej** linii systemowej chemioterapii opartej o pochodne platyny. Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się zaś chorzy z progresją po **pierwszej linii** leczenia paliatywnego (). W badaniu uczestniczyło 25,7% pacjentów, którzy wcześniej otrzymali **dwie linie** chemioterapii w grupie pembrolizumabu oraz 24,4% w grupie chemioterapii (CTH), a więc ta stosunkowo nieliczna grupa chorych leczona była PEM w III, a nie II linii leczenia którą zakłada program lekowy.

Ponadto, w badaniu uczestniczyło 54,1% chorych z rakiem z nabłonka przejściowego w grupie PEM oraz 65,6% w grupie chemioterapii, natomiast 44,6% chorych w grupie PEM i 34,4% w grupie CTH miało rozpoznanie nowotworu z przewagą komórek z nabłonka przejściowego. Do programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzeniem raka urotelialnego (rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności).

Porównywane interwencje

PEM vs PAK/DOC

Komentarz Agencji:

W badaniu KEYNOTE-045 w ramieniu komparatora stosowano paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (WNF) zgodnie z wyborem lekarza. Winflunina nie jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej, a – jak wynika z badania KEYNOTE-045 – skuteczność PEM jest nieco wyższa w porównaniu z WNF niż względem PAK i DOC – dlatego w analizie zasadnie uwzględniano w ramieniu komparatora efektywność monoterapii za pomocą jednej z dwóch substancji: PAK i DOC.

Analiza pomija jako komparator gemcytabinę, która w Polsce jest stosowana i powinna być uwzględniona.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ).

Horyzont czasowy

Dożywotni (20-letni).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Model przygotowano na potrzeby rynku zagranicznego i dopasowano do warunków polskich. Przedstawiony model kohortowy, to model typu *partitioned survival* (oparty o krzywe OS i PFS - czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego). Wyodrębniono następujące stany zdrowia, standardowe dla modeli dotyczących chorób onkologicznych:

- brak progresji choroby;
- progresja choroby;
- zgon.

Do każdego stanu modelu przypisano użyteczność tego stanu zdrowia oraz koszty.

Długość cyklu modelu wynosi tydzień; zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Przyjęty w analizie średni wiek kohorty () lat) i powierzchnia ciała (m²) pozostały niezmiennymi względem modelu oryginalnego. Odpowiadają one medianie wieku w badaniu KEYNOTE-045 oraz średniej powierzchni ciała Polaków, na podstawie danych GUS.

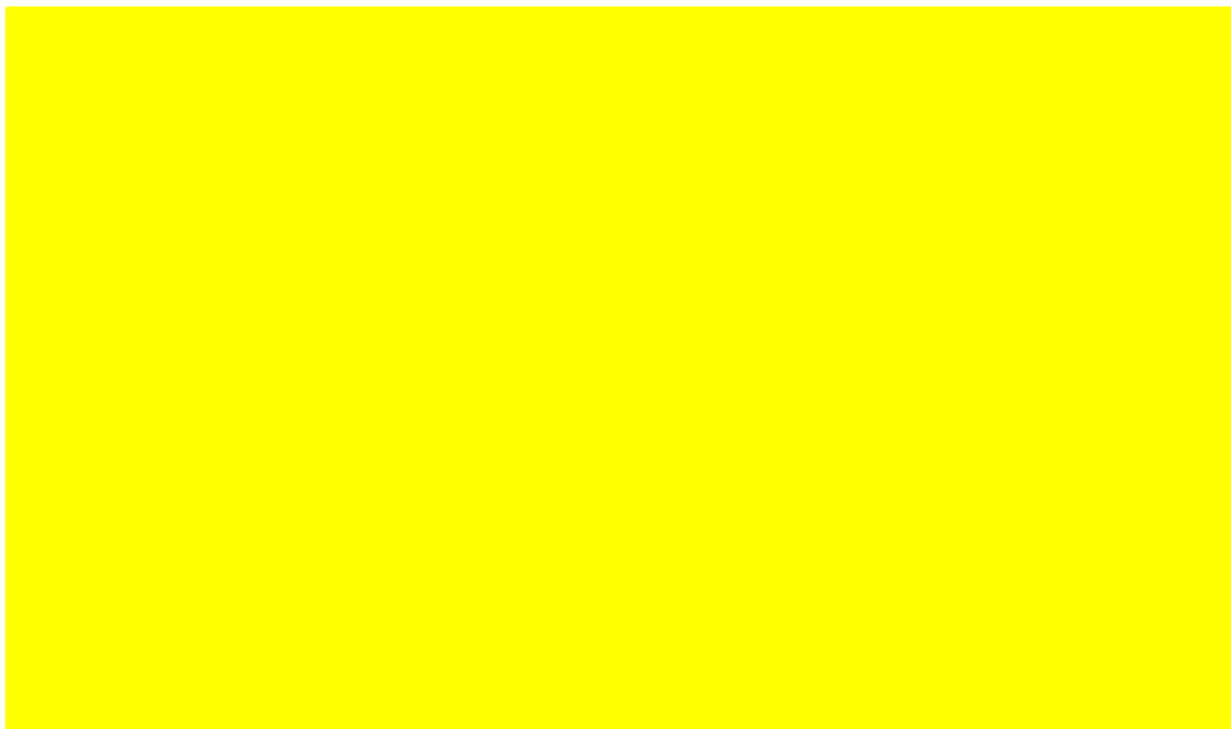
W modelu nie zaimplementowano odsetka kobiet i mężczyzn (a na nowotwór uroterialny częściej chorują i umierają mężczyźni), jednakowoż korygując przeżycie całkowite o śmiertelność naturalną, prawdopodobieństwo zgonu zostało zważone odsetkiem kobiet i mężczyzn dożywających danego wieku. Nie dostosowywano wag użyteczności ze względu na płeć.

Efektywność interwencji

Efektywność interwencji i komparatora określają krzywe PFS i OS z badania KEYNOTE-045 – ich przebieg oszacowano na podstawie danych surowych z badania – niezależnie dla PEM oraz PAK/DOC – a następnie krzywe ekstrapolowano w horyzoncie czasowym analizy. Ze względu na dozwolony cross-over, aby nie doszło do zawyżenia przeżycia w ramieniu kontrolnym, dane o przeżyciu pacjentów z tego ramienia skorygowano metodą dwuetapowego dostosowania.

Założenie dotyczące modeli proporcjonalnych hazardów nie jest spełnione, zatem modele parametryczne dostosowywano oddzielnie dla PEM oraz PAK/DOC. Zarówno w przypadku PFS jak i OS zastosowano podejście dwuetapowe dopasowania ze względu na początkowy gwałtowny spadek krzywych. W przypadku PFS punkt odcięcia to 15 tydzień, a w przypadku OS – 32. Dla PFS w przypadku PEM dobrano rozkład log-logistyczny, a dla PAK/DOC wykładniczy; takie same rozkłady dobrano w przypadku OS.

Przyjęte w modelu krzywe przedstawiają rysunki poniżej.



Rysunek 1. Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PEM w badaniu KEYNOTE-045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15 tygodnia)



Rysunek 2. Wykres krzywej PFS pacjentów stosujących PAK/DOC w badaniu KEYNOTE-045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 15 tygodnia)



Rysunek 3. Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PEM w badaniu KEYNOTE-045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia)



Rysunek 4. Wykres krzywej OS pacjentów stosujących PAK/DOC w badaniu KEYNOTE-045 wraz z dopasowanymi rozkładami (od 32 tygodnia z dwuetapowym dostosowaniem)

Czas trwania leczenia oszacowano na podstawie krzywych czasu leczenia (TOT). Leczenie w badaniu KEYNOTE-045 trwało do momentu stwierdzenia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o zakończeniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu, a w przypadku pembrolizumabu dodatkowo było ograniczone czasowo do maksymalnie 2 lat. **Takie ograniczenie nie zostało uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym.** W związku z tym konieczne było wymodelowanie czasu leczenia PEM powyżej 105 tygodnia, kiedy to na podstawie danych z badania następuje gwałtowny spadek. W tym celu do danych z badania dopasowano krzywe parametryczne, z których w analizie podstawowej wybrano rozkład Weibulla.



Rysunek 5. Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PEM w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami

W przypadku komparatora w analizie podstawowej dobrano rozkład uogólniony gamma (dobór rozkładu umożliwia włączenie do analizy probabilistycznej niepewności czasu trwania leczenia).



Rysunek 6. Wykres krzywej czasu leczenia pacjentów stosujących PAK/DOC w badaniu KN045 wraz z dopasowanymi rozkładami

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie z oryginalnym modelem, w którym wartości użyteczności określono w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-045.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

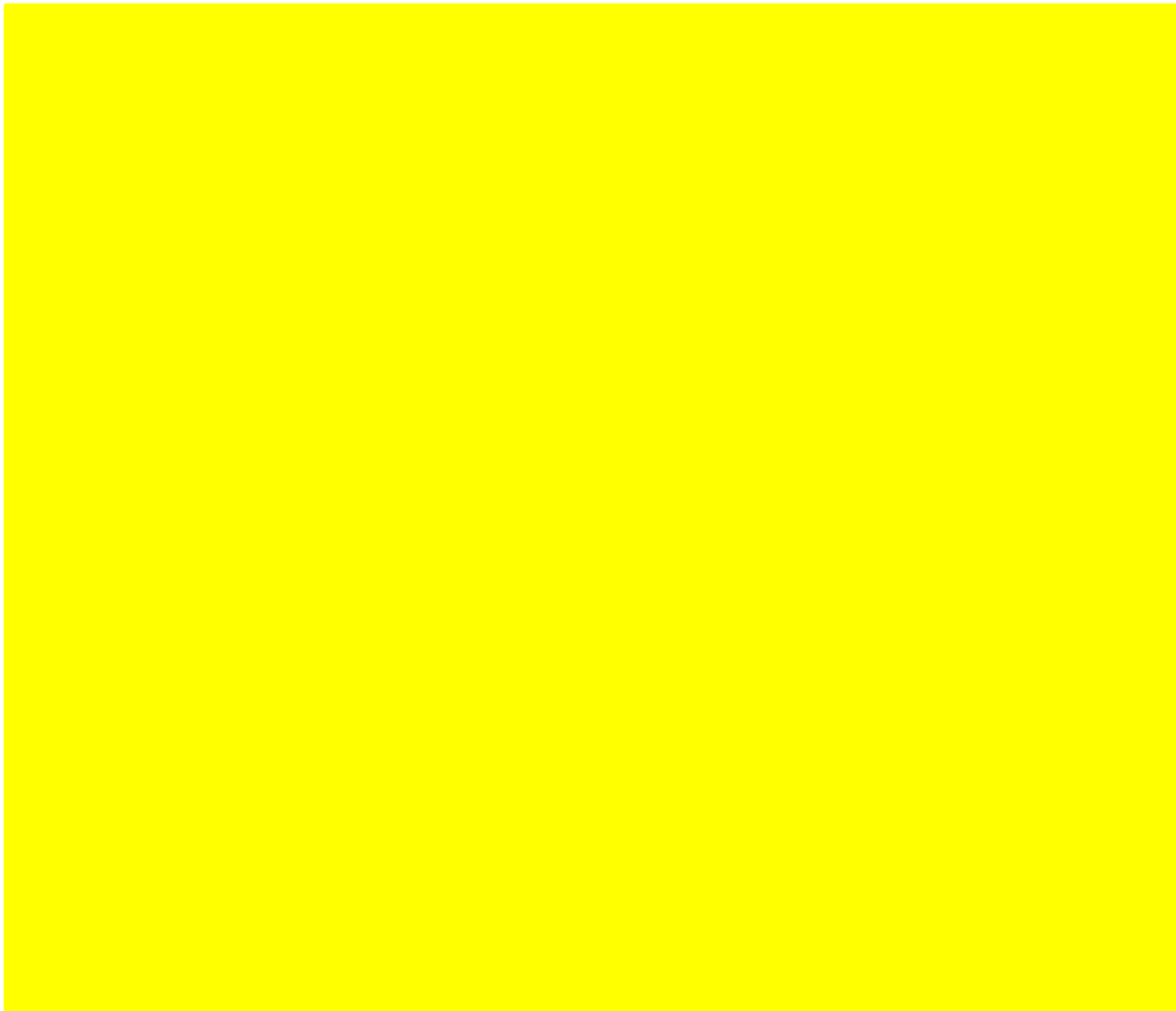
Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią przedstawiono w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące wyższości PEM nad PAK/DOC.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado przedstawia rysunek poniżej. W tabelce zamieszczono opis scenariuszy.



Rysunek 7. Wyniki analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado

Tabela 29. Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
Horizon	Horyzont czasowy (20 lat)	2 lata
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
BSA	Powierzchnia ciała z badania KEYNOTE-045 () m ²)	Powierzchnia ciała z badania CUA Opdivo (1,81 m ²)
Subsq1	Odsetek aktywnie leczonych w kolejnej linii na podstawie badania KEYNOTE-045 (PEM: % , PAK/DOC: %)	PEM, PAK/DOC: 0%
OS_adj1	Dwuetałpowe dostosowanie krzywej OS PAK/DOC	Brak dostosowania
OS_adj2		Metoda dostosowania RPFST
OS_adj3		Metoda dostosowania IPCW
PFS_cutoff1	Dopasowanie krzywych PFS od 15 tygodnia (PEM: log-logistyczny, PAK/DOC: wykładniczy)	Dopasowanie od 9 tyg. – PEM: log-normalny, PAK/DOC: Weibulla
PFS_cutoff2		Dopasowanie od 21 tyg. – PEM: log-normalny, PAK/DOC: Weibulla
PFS_cutoff3		Dopasowanie od 27 tyg. – PEM: Weibulla, PAK/DOC: uogólniony gamma
PFS PEMB d1	Dopasowanie krzywej PFS (od 15 tygodnia) dla PEM: rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy
PFS PEMB d2		Rozkład log-normalny
PFS_COMP_d1	Dopasowanie krzywej PFS (od 15 tygodnia) dla PAK/DOC: rozkład wykładniczy	Rozkład We bulla
PFS_COMP_d2		Rozkład log-normalny
OS_cutoff1	Dopasowanie krzywych OS od 32 tygodnia (PEM: log-logistyczny, PAK/DOC: wykładniczy)	Dopasowanie krzywych do całego okresu badania, PEM: log-normalny, PAK/DOC: log-logistyczny
OS_cutoff2		Dopasowanie od 24 tyg. – PEM: Gompertza, PAK/DOC: Log-normalny
OS_cutoff3		Dopasowanie od 40 tyg. – PEM: Log-normalny, PAK/DOC: Log-normalny
OS PEMB d1	Dopasowanie krzywej OS (od 32 tygodnia) dla PEM: rozkład log-logistyczny	Rozkład wykładniczy
OS PEMB d2		Rozkład log-normalny
OS_COMP_d1	Dopasowanie krzywej OS (od 32 tygodnia) dla PAK/DOC: rozkład wykładniczy	Rozkład We bulla
OS COMP d2		Rozkład log-normalny
TOT PEMB d1	Krzywa ToT PEM – rozkład We bulla	Krzywa ToT PEM – krzywa K-M
TOT PEMB d2		Krzywa ToT PEM – rozkład Log-normalny
TOT_COMP_d	Krzywa ToT PAK/DOC – rozkład uogólniony gamma	Krzywa ToT PAK/DOC – K-M
U1	Użyteczności wg stanów zdrowia	Użyteczności wg czasu do zgonu
U2	Użyteczności na podstawie badania KEYNOTE-045 (PFS= , PPS=)	Użyteczności na podstawie badania CUA Opdivo (PFS=0,87, PPS=0,8)
Adm_c	Koszty podania leków w ramach hospitalizacji (Pembrolizumab: 486,72 zł, Paklitaksel: 378,56 zł)	Koszty podania leków w ramach wizyt ambulatoryjnej (Pembrolizumab: 108,16 zł, Paklitaksel: 108,16 zł)
Monit_c	Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (42,63 zł – koszt tygodniowy)	265,75 zł – koszt tygodniowy

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
Subseq_c1	Koszty kolejnej linii leczenia ([] : 525,98 zł, [] : 568,65 zł)	Scenariusz minimalny: [] : 205,33 zł, [] : 250,27 zł
Subseq_c2		Scenariusz maksymalny: [] : 1 002,53 zł, [] : 1 002,53 zł

Analiza probabilistyczna



Rysunek 8. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEM vs PAK/DOC – perspektywa NFZ –

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Analiza pomija jako komparator gemcytabinę, która w Polsce jest stosowana i powinna być uwzględniona.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej wyniki analizy wrażliwości wskazują, że horyzont czasowy ma fundamentalne znaczenie dla analizy - wyniki zależą od wymodelowanego efektu zdrowotnego (tj. efektu wynikającego z niepewnej estymacji, a nie zebranych danych klinicznych).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora gemcytabiny (ze względu na brak odnośnych danych klinicznych), która jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej. Koszt gemcytabiny na podanie jest zbliżony do kosztu paklitakselu.

Warto też zwrócić uwagę na sposób uwzględnienia w modelu zdarzeń niepożądanych – w tym aspekcie koszty PEM są niższe niż komparatora. Stosowanie PEM wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem czy zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, ale ze stosowaniem immunoterapii wiążą się pewne specyficzne, często rzadkie ale poważne, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w stopniu ≥ 3 ., czyli zdarzenia typowe dla immunoterapii o co najmniej poważnym nasileniu, występowały w grupie PEM częściej niż w grupie PAK/DOC. Model uwzględnia zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji w badaniu wynosi maksymalnie ok. 28 miesięcy, a horyzont czasowy analizy jest 20-letni). Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, ale wyniki analizy wrażliwości wykazują, że wynik analizy jest bardzo wrażliwy na zmianę założeń dotyczących horyzontu – przy skróceniu horyzontu czasowego do 2 lat ICUR [redacted] (wykazana w modelu różnica w QALY opiera się mocno nie o rzeczywiste dane kliniczne, tylko ich ekstrapolację na przyszłość). Wyniki wykazują też dość znaczny rozrzut w zależności od dobranego momentu dopasowywania krzywych i wybranego rozkładu (drugi w kolejności – po zmianie horyzontu czasowego – [redacted]);
- w badaniu KEYNOTE-045 czas stosowania pembrolizumabu ograniczono do dwóch lat, którego to ograniczenia nie ma we wnioskowanym programie lekowym ani w ChPL leku. Ze względu na

różnicę założeń między badaniem, a programem, konieczne było modelowanie czasu leczenia, co zwiększa niepewność w tym zakresie

wykazany w analizie wrażliwości ma związek ze zmianą dobranego rozkładu dla TOT PEM z Weibulla na log-normalny);

- niepewny jest odsetek chorych stosujących kolejną linię leczenia po interwencji i komparatorze (wyższy dla komparatora (%), niż dla interwencji (%)), ale ma on nieznaczny wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów.

W ramach analizy konwergencji wnioskodawca zidentyfikował publikację Sarfaty 2018, będącą analizą ekonomiczną dotyczącą użyteczności kosztowej pembrolizumabu stosowanego w drugiej linii leczenia raka pęcherza moczowego w Kanadzie, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych oraz Australii w porównaniu z chemioterapią. W analizie tej inkrementalny efekt zdrowotny w postaci QALY (przy stopie dyskontowej 3,5%, czyli takiej jak w USA, UK oraz Australii, a także w Polsce) jest znacznie niższy niż w ocenianej analizie wnioskodawcy – jest to 0,36 QALY zamiast 1 QALY. W analizie stosowano odmienne wartości użyteczności i były one inaczej implementowane w modelu – nie zależały od stanu zdrowia tylko od czasu. Jest to więc założenie mające bardzo znaczny wpływ na wyniki analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10 C65, C66, C67, C68)”, w populacji dorosłych chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (

, w porównaniu z paklitakselem (PAK)/docetakselem (DOC).

Wykonano analizę użyteczności-kosztów z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnym (20-letnim horyzoncie czasowym).

Wyniki

Cena progowa wynosi

[REDACTED]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Jak wskazuje analiza wrażliwości i wykres tornado, największe zmiany współczynnika ICUR wiążą się z jego wzrostem. [REDACTED]

[REDACTED]

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- w analizie nie uwzględniono jako komparatora gemcytabiny (ze względu na brak odnośnych danych klinicznych), która jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej. Koszt gemcytabiny na podanie jest zbliżony do kosztu paklitakselu;
- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji w badaniu wynosi maksymalnie ok. 28 miesięcy, a horyzont czasowy analizy jest 20-letni). Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, ale wyniki analizy wrażliwości wykazują, że wynik analizy jest bardzo wrażliwy na zmianę założeń dotyczących horyzontu – przy skróceniu horyzontu czasowego do 2 lat ICUR rośnie o ok. [REDACTED] (wykazana w modelu różnica w QALY opiera się mocno nie o rzeczywiste dane kliniczne, tylko ich ekstrapolację na przyszłość). Wyniki wykazują też dość znaczny rozrzut w zależności od dobranego momentu dopasowywania krzywych i wybranego rozkładu (drugi w kolejności – po zmianie horyzontu czasowego [REDACTED]);
- w badaniu KEYNOTE-045 czas stosowania pembrolizumabu ograniczono do dwóch lat, którego to ograniczenia nie ma we wnioskowanym programie lekowym ani w ChPL leku. Ze względu na różnicę założeń między badaniem, a programem, konieczne było modelowanie czasu leczenia, co zwiększa niepewność w tym zakresie ([REDACTED] wykazany w analizie wrażliwości ma związek ze zmianą dobranego rozkładu dla TOT PEM z Weibulla na log-normalny);
- niepewny jest odsetek chorych stosujących kolejną linię leczenia po interwencji i komparatorze (wyższy dla komparatora ([REDACTED]%), niż dla interwencji ([REDACTED]%), ale ma on nieznaczny wpływ na wyniki analizy;
- warto też zwrócić uwagę na sposób uwzględnienia w modelu zdarzeń niepożądanych – w tym aspekcie koszty PEM są niższe niż komparatora. Stosowanie PEM wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem czy zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, ale ze stosowaniem immunoterapii wiążą się pewne specyficzne, często rzadkie ale poważne, zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w stopniu ≥ 3 ., czyli zdarzenia typowe dla immunoterapii o co najmniej poważnym nasileniu, występowały w grupie PEM częściej niż w grupie PAK/DOC. Model uwzględnia zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Lek ma być dostępny w programie lekowym, czyli bezpłatnie dla pacjenta, w związku z tym odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Porównywane scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda nie jest refundowanym w leczeniu raka urotelialnego.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia w kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie preparat Keytruda refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Na potrzeby szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, wnioskodawca rozpoczął szacowanie populacji w oparciu o dane pochodzące z KRN oraz GUS. Następnie, na podstawie przeprowadzonego przeszukania literatury, oszacował odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia

oraz odsetek pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali platynę. Poniżej przedstawiono oszacowaną liczbę osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Tabela 31. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (na podstawie danych KRN)	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii CTH	75,00%	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	72,21%	2 190
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapię zawierającą pochodne platyny	-	2 190

Wnioskodawca nie wykorzystał jednak tych danych przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Zamiast tego przeprowadził wyszukiwanie w bazie PubMed oraz dodatkowe niesystematyczne wyszukiwanie. Wyszukiwanie w PubMed wykazało, że w Polsce liczebność dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy stosowali wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny może wynosić 1 100 osób. Ze względu na rozbieżność tego oszacowania z wartościami raportowanymi w odnalezionych na drodze niesystematycznego wyszukiwania publikacjach (analiza weryfikacyjna Opdivo (niwolumab), Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa AOTMiT) wnioskodawca zdecydował się nie uwzględniać w niniejszej analizie wartości otrzymanych na podstawie przeszukania danych epidemiologicznych

Ostatecznie, w ramach oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.2.2018 dla leku Opdivo (niwolumab) oraz w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT. Wartość odnotowaną w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT uwzględniono **w ramach analizy podstawowej – 300 pacjentów**. Założono, że w każdym roku liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do programu będzie taka sama.

Wartość raportowaną w analizie weryfikacyjnej Opdivo (niwolumab) wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, jako **wariant minimalny populacji – 250 pacjentów**, natomiast **w wariancie maksymalnym założono, że liczebność populacji będzie wynosiła 350 pacjentów**. W tabeli poniżej zaprezentowano dane wykorzystane w analizie.

Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego w ciągu roku.

Tabela 32. Wartości parametrów populacyjnych wykorzystane w analizie

Wariant analizy	Wartość		Źródło
	I rok	II rok	
Analiza podstawowa	300	300	Rekomendacja 85/2011 Prezesa AOTMiT
Wariant minimalny (wariant A1)	250	250	analiza weryfikacyjna Opdivo (niwolumab)
Wariant maksymalny (wariant A2)	350	350	Założenie

Dodatkowy komentarz Agencji w rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

Udziały

W scenariuszu istniejącym założono, że 1/3 spośród wszystkich pacjentów stosować będzie paklitaksel, 1/3 docetaksel oraz 1/3 gemcytabinę. W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci (100%) będą stosowali preparat Keytruda.

Komentarz Agencji:

Gemcytabina jest rozważona jako komparator tylko w analizie wpływu na budżet. Analiza kliniczna i ekonomiczna pomija gemcytabinę jako komparator.

Koszty

Założenia wnioskodawcy:

- Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu dwuletniego.
- Koszty monitorowania terapii w ramach programu lekowego naliczane są tygodniowo w ciągu całego okresu leczenia, natomiast koszty monitorowania chemioterapii rozliczane są średnio co 6,5 tygodnia (8 razy w roku).
- Przyjęto, że leki będą podawane w ramach jednodniowej hospitalizacji (pembrolizumab-hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; paklitaksel i gemcytabina - hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków; koszt podania docetakselu został uwzględniony w koszcie terapii). Koszty podania leków naliczane są w cyklach, w których następuje podanie.
- Założono (zgodnie z analizą ekonomiczną), że w przypadku progresji, 67% pacjentów leczonych pembrolizumabem oraz 85% pacjentów leczonych komparatorami otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia. Pozostałym pacjentom naliczane są koszty opieki paliatywnej (koszt wizyty specjalistycznej rozliczanej w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, którą pacjent odbywa co dwa tygodnie). Dodatkowo w przypadku zgonu pacjenta naliczane są koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym. Koszty te naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.
- Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są na początku leczenia.

Tabela 33. Wartości parametrów kosztowych wykorzystane w analizie

Rodzaj kosztu	Oszacowany koszt	Źródło
		Założenie wnioskodawcy
	16 899,53 zł	Obwieszczenie MZ
		Założenie wnioskodawcy
Koszt paklitakselu na podanie*	112,62 zł	Obwieszczenie MZ, DGL
Koszt gemcytabiny na podanie*	114,17 zł	Założenie wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, DGL
Koszt docetakselu na podanie*	3 007,59 zł	Założenie wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, DGL
Koszt podania preparatu Keytruda	486,72 zł	Założenie wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, DGL, ChPL
Koszt podania paklitakselu	378,56 zł	Założenie wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, DGL
Koszt podania gemcytabiny	378,56 zł	Obwieszczenie MZ, DGL, Albers 2002
Koszt podania docetakselu	0,00 zł	Założenie wnioskodawcy, statystyki JGP
Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	42,63 zł	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ
Koszt monitorowania i diagnostyki - paklitaksel	270,40 zł	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Koszt monitorowania i diagnostyki - gemcytabina	270,40 zł	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Koszt monitorowania i diagnostyki - docetaksel	0,00 zł	Założenie wnioskodawcy, statystyki JGP
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania preparatu Keytruda		Założenie wnioskodawcy, Ługowska 2012, Statystyki JGP, Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania paklitakselu		j.w.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania gemcytabiny		j.w.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania docetakselu		j.w.

Tygodniowy koszt aktywnego leczenia w kolejnej linii	525,98 zł	Założenie wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, DGL
Tygodniowy koszt leczenia paliatywnego	32,50 zł	Zarządzenie 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt opieki terminalnej (miesięczny)	6 035,97 zł	Informator o umowach NFZ, Zarządzenie nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ

*Uwzględniono średni ważony koszt substancji czynnej NFZ za mg

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy



Tabela 34. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Agencja przeprowadziła obliczenia własne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Poprawione w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przesłane w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia wnioskodawcy:

- *Z uwagi na brak rzeczywistych danych, w scenariuszu istniejącym przyjęto, że jedna trzecia pacjentów stosuje paklitaksel, jedna trzecia docetaksel oraz jedna trzecia gemcytabinę. W rzeczywistości rozkład pacjentów na stosowane opcje leczenia może być różny.*
- *Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu, paklitakselu oraz docetakselu zaczerpnięto z oryginalnego modelu. Ze względu na brak danych, dla gemcytabiny przyjęto najmniejszą wartość spośród tych raportowanych dla pembrolizumabu, paklitakselu i docetakselu.*
- *W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Ze względu na niepewność odnośnie odsetka pacjentów aktywnie leczonych po wystąpieniu progresji choroby zdecydowano się w ramach analizy wrażliwości uwzględnić dwa*

przypadki skrajne: przypadek, w którym wszyscy pacjenci będą leczeni w kolejnej linii lub przypadek, gdy żaden z pacjentów nie otrzyma kolejnej linii aktywnego leczenia.

- W analizie przyjęto, że pacjenci, którzy nie otrzymają kolejnej linii aktywnego leczenia do momentu zgonu, raz na dwa tygodniu będą odbywać jedną wizytę ambulatoryjną.
- [REDAKTOWANE]
- Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia, ze względu na brak danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej, wyznaczono na podstawie średniego tygodniowego kosztu leczenia paklitakselem, docetakselem oraz gemcytabiną, zaś w analizie wrażliwości rozważono minimalny oraz maksymalny koszt kolejnych linii.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta u którego nastąpił zgon. Ze względu na ograniczenia techniczne struktury modelu, koszty opieki terminalnej naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.
- Koszt związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych naliczany jest na początku leczenia.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są oszacowane na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP), wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

Dodatkowe ograniczenia Agencji:

Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. Jako główne zastrzeżenia należy wymienić:

- wnioskodawca rozpoczął szacowanie od danych epidemiologicznych jednak ostatecznie, jako wariant podstawowy, przedstawił dane bazujące na Rekomendacji 85/2011 Prezesa AOTMiT, szacujące populację docelową na około 300 osób;

- wnioskodawca wykorzystuje dane dotyczące liczebności populacji docelowej z analizy weryfikacyjnej Opdivo, włącznie z udziałami założonymi przez wnioskodawcę leku Opdivo. [REDAKTOWANE]

- Agencja wykorzystwała aktualne dane z KRN dotyczące liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego do obliczeń na bazie założeń i odsetków z AWA Opdivo (wariant I obliczeń własnych Agencji). W tym wariantcie populacja wzrosła do [REDAKTOWANE]

- Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne wykorzystując dane epidemiologiczne przedstawione przez wnioskodawcę oraz założenia z AWA Opdivo (jeśli brakowało odpowiednich odsetków w analizie wnioskodawcy). Na tej podstawie populacja wzrosła [REDAKTOWANE].

- ostatnie wyliczenie Agencji, wykorzystujące opinię eksperta, pokazuje, że populacja może wynieść nawet [REDAKTOWANE] czyli [REDAKTOWANE] niż podstawowe założenia wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy, [REDAKTOWANE], mają założenia dotyczące liczebności populacji docelowej. Uwzględniając maksymalną liczebność populacji docelowej (wariant A2) całkowite wydatki inkrementalne płatnika wzrosną o 17% w obu latach analizy. Zakładając scenariusz minimalny liczebności populacji docelowej (wariant A1) całkowite wydatki inkrementalne płatnika spadną o 17% w obu latach analizy.

Scenariusz A2 stanowi wariant maksymalny analizy, natomiast scenariusz A1 to wariant minimalny analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia ze względu na wątpliwości związane z oszacowaniem populacji docelowej przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca rozpoczął oszacowanie populacji bazując na danych epidemiologicznych (KRN, GUS), jednak ostatecznie nie wykorzystał tych obliczeń i wykorzystał dane z Rekomendacji 85/2011 Prezesa AOTMiT, szacujące populację na około 300 osób.

Jako wariant minimalny przedstawił dane z analizy weryfikacyjnej Opdivo (niwolumab), a w wariantcie maksymalnym oparł się o założenie własne.

Powołując się na dane z AWA Opdivo i ww. rekomendacji Prezesa Agencji, wnioskodawca korzysta jednak z przedstawionej w tej analizie opinii jednego eksperta, podczas gdy w AWA Opdivo przeprowadzone zostało jako właściwe szacowanie populacji w oparciu o dane epidemiologiczne i konsensus ekspertów, które okazało się w przybliżeniu zgodne z przedstawioną opinią eksperta.

Wariant 0 – dane z AWA Opdivo (bez zmian Agencji)

Dane z AWA Opdivo uzyskane w ramach konsensusu ekspertów dotyczącego liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu przedstawia wariant 0 w tabeli poniżej. Ponieważ w analizie wnioskodawcy dla leku Keytruda brakuje oszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne, a wnioskodawca odnosi się do szacowań przedstawionych w AWA Opdivo jako właściwych, dane z AWA Opdivo oparte o dane epidemiologiczne zostały wykorzystane do oszacowania populacji w obliczeniach własnych Agencji – po odpowiedniej aktualizacji.

Wariant I - dane z AWA Opdivo po aktualizacji danych KRN

Aktualizacja w obliczeniach Agencji dotyczy liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ekstrapolacja danych KRN). Dane z analizy Opdivo podają liczbę ok. [REDACTED], podczas gdy analiza wnioskodawcy Keytruda oraz najaktualniejsze dane KRN wskazują na liczbę 4044 pacjentów (po ekstrapolacji). Była to jedyna zmiana w obliczeniach Agencji w wariantcie I.

Wariant II - dane z AWA Opdivo po aktualizacji danych KRN oraz [REDACTED]

W tym wariantcie, Agencja dodatkowo zmieniła [REDACTED]

[REDACTED] oparto o opinię eksperta Prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka. Nie wykorzystano tego odsetka z analizy Opdivo, [REDACTED]

Tabela 36. Szacowanie populacji wg obliczeń własnych Agencji

	Wariant 0	Wariant I	Wariant II
[REDACTED]	[REDACTED]	4 044	4 044
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

W wariantcie I szacowana liczba pacjentów wyniosła [REDACTED].

Przedstawiono również obliczenia bazujące wyłącznie na opinii eksperta - Prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka (wariant III). W tym wariantcie populacja wyniosła [REDACTED]. Czyli jest około [REDACTED] niż ta założona przez wnioskodawcę leku Keytruda.

Tabela 37. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Wariant podstawowy (300 pacjentów)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant I - dane z AWA Opdivo, udziały 100%, uzupełnione o aktualny KRN [REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant II - dane z AWA Opdivo, uzupełnione o aktualny KRN, odsetki wnioskodawcy z BIA Keytruda i opinii eksperta [REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant III - szacowania eksperta – Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk [REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wszystkie oszacowania Agencji są wyższe niż oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę, także te przedstawione jako wariant maksymalny wnioskodawcy.

W wariantcie I, który był najniższym wariantem liczbowym [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

W wariantcie III, który był najwyższym wariantem liczbowym [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie [REDACTED] [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wnioskodawca ustalił, że do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce **każdego roku 300 pacjentów (zakres: od 250 do 350 chorych)**.

Według obliczeń Agencji, każdego roku w Polsce, do stosowania wnioskowanej technologii może się kwalifikować [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wszystkie oszacowania Agencji są wyższe niż oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę, także te przedstawione jako wariant maksymalny wnioskodawcy.

W wariantcie I obliczeń Agencji, który był najniższym wariantem liczbowym wydatki [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji. [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

W wariantcie III obliczeń Agencji, który był najwyższym wariantem liczbowym wydatki inkrementalne z [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji. [REDACTED]

[REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna dotyczy produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, w ramach programu lekowego.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Keytruda, [redacted], w ramach programu lekowego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Komentarz Agencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 41. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	2019	2020
Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]
Paklitaksel	[REDACTED]	[REDACTED]
Gemcytabina	[REDACTED]	[REDACTED]
Docetaksel	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	2019	2020
Pozostałe koszty		
Podanie leków		
Monitorowanie i diagnostyka		
Kolejna linia leczenia		
Opieka paliatywna		
Opieka terminalna		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Wydatki całkowite		
Oszczędności wynikające z wejścia pierwszych odpowiedników		
Oszczędności NFZ związane z obniżeniem cen przy wydaniu nowych decyzji		
Łączne oszczędności NFZ		
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem proponowanych oszczędności		

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania pozwalają na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Keytruda,

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 42. Opinia eksperta

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz na komórkach immunologicznych naciekających guz wyliczając tzw. CPS (ang. Combined Positive Score). CPS jest wskaźnikiem, który otrzymujemy poprzez podzielenie liczby wszystkich komórek z ekspresją PD-L1 (komórki nowotworowe, makrofagi naciekające guz) przez liczbę wszystkich dostępnych do badania komórek nowotworowych. Chorych podzielono na dwie grupy; pacjenci, u których CPS wynosił <10 oraz pacjenci, u których wskaźnik ten wynosił ≥10. U chorych z CPS <10 redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania pembrolizumabu była istotna statystycznie i wynosiła 20% (HR=0,80). U chorych z CPS ≥10 redukcja ryzyka zgonu była także istotna statystycznie oraz znacznie wyższa i wynosiła 43% (HR=0,57). Pembrolizumab w zakresie przeżycia całkowitego był skuteczniejszy w grupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 jednak korzyść z leczenia obserwowana była także u chorych z niską ekspresją PD-L1. Dlatego rejestracja leku obejmuje obie grupy pacjentów na raka urotelialnego.</p> <p>Korzyść klinicznej z leczenia pembrolizumabem nie odnoszą chorzy nie spełniający klinicznych kryteriów włączenia do leczenia wg ChPL (np. w złym stanie sprawności).</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<p>Z uwagi na wyższą skuteczność oraz mniejszą toksyczność pembrolizumabu w stosunku do chemioterapii II linii może istnieć tendencja do stosowania pembrolizumabu u chorych, którzy powinni zostać poddani wyłącznie obserwacji (np. z uwagi na zły stan sprawności PS>3)</p>

Dodatkowy komentarz Agencji do programu:



9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda, pembrolizumab, urothelial carcinoma.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji w sprawie finansowania pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego opublikowanych przez agencje: brytyjską (NICE 2018), szkocką (SMC 2018), francuską (HAS 2018), kanadyjską (CADTH 2018) i australijską (PBAC 2017), natomiast walijska agencja (AWMSG 2017) nie wydała rekomendacji ponieważ lek Keytruda spełniał kryteria wykluczenia z oceny.

Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji były pozytywne z ograniczeniami (NICE, SMC, HAS i CADTH 2018). Ograniczenia dotyczyły: poprawy efektywności kosztowej leku, ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii (lub krócej w przypadku progresji choroby), a także zalecenia utworzenie rejestru pacjentów leczonych preparatem Keytruda w ocenianym wskazaniu. Negatywną rekomendację komisja PBAC (2017) uzasadnia wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
AWMSG 2017	Brak możliwości wydania rekomendacji Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
NICE 2018	Rekomendacja pozytywna warunkowa Agencja NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda) w ramach funduszu leków przeciwnowotworowych (<i>Cancer Drugs Fund</i>), w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, pod warunkiem: - przestrzegania zapisów umowy o dostępie do leku (<i>managed access agreement</i>) - ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii (krócej w przypadku progresji choroby w tym okresie).
SMC 2018	Rekomendacja pozytywna warunkowa Agencja SMC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda) w monoterapii raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, pod warunkiem: ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii. Pozytywna rekomendacja została uzależniona od utrzymywania obniżonej ceny leku w ramach PAS (<i>Patient Access Scheme</i>), zwiększającej jego efektywność kosztową.
HAS 2018	Rekomendacja pozytywna warunkowa Agencja HAS uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, uprzednio leczonych chemioterapią zawierającą pochodne platyny, biorąc pod uwagę wyższe ryzyko przedwczesnej śmierci w porównaniu z chemioterapią. Komisja zaleca utworzenie rejestru pacjentów leczonych preparatem Keytruda w ocenianym wskazaniu w celu monitorowania i dokumentowania czynników prognostycznych i predykcyjnych wczesnej śmiertelności obserwowanej w drugiej (i kolejnych) linii leczenia.

<p>CADTH 2018</p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem urotelialnym, w dobrym stanie ogólnym, u których w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią zawierającą pochodne platyny lub w ciągu 12 mies. od zakończenia terapii chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej zawierającą związki platyny nastąpiła progresja choroby. <u>Pozytywną opinię wydano pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku.</u></p> <p>Zgodnie z rekomendacją leczenie pembrolizumabem powinno być kontynuowane maksymalnie do dwóch lat lub do potwierdzonej progresji choroby, lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze.</p>
<p>PBAC 2017</p>	<p style="text-align: center;">Rekomendacja negatywna</p> <p>Komisja PBAC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda) w leczeniu pacjentów raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Swoją decyzję agencja uzasadniła wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową. Pomimo tego agencja zwróciła uwagę, iż dostępne dowody naukowe wskazują na korzystny wpływ leczenia pembrolizumabem na przeżycie całkowite, przy zmniejszonej toksyczności leczenia w ww. populacji pacjentów.</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicine Consortium; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	100%	Zgodnie z ChPL	
Belgia	100%	Zgodnie z ChPL	
Bułgaria	100%	Zgodnie z ChPL	
Chorwacja	Brak refundacji	–	
Cypr	Brak refundacji	–	
Czechy	Brak refundacji	–	
Dania	100%	Zgodnie z ChPL	
Estonia	Brak refundacji	–	
Finlandia	100%	Zgodnie z ChPL	
Francja	Brak refundacji	–	
Grecja	100%	Zgodnie z ChPL	
Hiszpania	Brak refundacji	–	
Holandia	100%	Zgodnie z ChPL	
Irlandia	Brak refundacji	–	
Islandia	100%	Zgodnie z ChPL	
Liechtenstein	Brak refundacji	–	
Litwa	Brak refundacji	–	
Luksemburg	100%	Zgodnie z ChPL	
Łotwa	Brak refundacji	–	
Malta	Brak refundacji	–	
Niemcy	100%	Zgodnie z ChPL	
Norwegia	100%	Zgodnie z ChPL	
Portugalia	Brak refundacji	–	
Rumunia	Brak refundacji	–	
Słowacja	Brak refundacji	–	
Słowenia	Brak refundacji	–	
Szwajcaria	100%	Zgodnie z ChPL	
Szwecja	100%	Zgodnie z ChPL, brak oficjalnie opublikowanego cennika	
Węgry	Brak refundacji	–	
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z ChPL	
Włochy	Brak refundacji	–	

Źródło: materiały dostarczone przez wnioskodawcę (w ramach uzupełnienia wniosku) dnia 17.07.2019 r. (dane z 12.07.2019 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Produkt Keytruda jest refundowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym PKB.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.05.2019 r., znak PLR.4600.4590.2018.17.MN (data wpływu do AOTMiT 24.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Keytruda (pembrolizumab)** w ramach programu lekowego „**Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)**”.

Alternatywne technologie medyczne

Wskazanymi przez wnioskodawcę technologiami opcjonalnymi są paklitaksel i docetaksel.

Skuteczność kliniczna

Dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem pochodzą z badania RCT III fazy KEYNOTE-045, w którym oceniano skuteczność pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny.

Stosowanie pembrolizumabu (PEM) w porównaniu do chemioterapii (CTH) wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (mediana OS: 10,3 vs 7,4 m-ca, HR = 0,73 [0,59; 0,91]). Wyniki badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie PFS (mediana PFS: 2,1 vs 3,3 m-ca; HR = 0,96 [0,79; 1,16]).

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej (mediana okresu obserwacji: 27,7 mies.) wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [ORR] (NNT = 10 [7; 26]), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą [CR] (NNT = 16 [10; 44]), natomiast w zakresie stabilizacji choroby [SD] (NNH = 6 [4; 10]) jak i dla progresji choroby [PD] (NNH = 6 [4; 13]) wynik ten był istotnie statystycznie gorszy.

Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Czas do pogorszenia jakości życia [TTD] był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii (mediana TTD: 3,5 vs 2,3 m-ca; HR = 0,72 [0,56; 0,92]).

Analiza bezpieczeństwa

W grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AESI [zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania] (w tym w stopniu ≥ 3); natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko obserwowano w zakresie występowania wystąpienia AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3), AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3) oraz SAE związanych z leczeniem.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu będącego następstwem AE (w grupie PEM odnotowano 13 takich zgonów, natomiast w grupie CTH – 8).

Analiza poszczególnych TEAE [zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem] wskazuje, że w grupie PEM istotnie statystycznie większe niż w ramieniu CTH było ryzyko wystąpienia świądu, natomiast mniejsze niż w ramieniu CTH było ryzyko wystąpienia: zmęczenia, nudności, zmniejszenia apetytu, astenii, anemii, zaparcia, neuropatii czuciowej obwodowej, neuropatii obwodowej, łysienia czy zmniejszenia liczby neutrofilii.

Z TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie PEM istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu CTH był odsetek pacjentów doświadczających: zmniejszenia liczby neutrofilii i neutropenii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że PEM przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z PAK/DOC w wysokości [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted]. Oznacza to, że PEM nie jest opcją kosztowo-użyteczną w porównaniu z chemioterapią w żadnym z analizowanych wariantów.

Cena progowa wynosi [redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Jak wskazuje analiza wrażliwości i wykres tornado, największe zmiany współczynnika ICUR wiążą się z jego wzrostem. [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Lek ma być dostępny w programie lekowym, czyli bezpłatnie dla pacjenta, w związku z tym odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wnioskodawca ustalił, że do stosowania wnioskowanej technologii kwalifikować się będzie w Polsce każdego roku 300 pacjentów (zakres: od 250 do 350 chorych).

Według obliczeń Agencji, każdego roku w Polsce, do stosowania wnioskowanej technologii może się kwalifikować [redacted].

Wszystkie oszacowania Agencji są wyższe niż oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę, także te przedstawione jako wariant maksymalny wnioskodawcy.

W wariantcie I obliczeń Agencji, który był najniższym wariantem liczbowym wydatki [redacted]

[redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. [redacted]

[redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji były pozytywne z ograniczeniami (NICE, SMC, HAS i CADTH 2018). Ograniczenia dotyczyły: poprawy efektywności kosztowej leku, ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii (lub krócej w przypadku progresji choroby), a także zalecenia utworzenie rejestru pacjentów leczonych preparatem Keytruda w ocenianym wskazaniu. Negatywną rekomendację komisja PBAC (2017) uzasadnia wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
1. Analiza nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia)	NIE	BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza wpływu na budżet:

- BIA nie zawiera wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych.

14. Źródła

Badania pierwotne			
KEYNOTE-045	Bellmunt 2017	Publ kacja główna badania	Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376:1015–1026.
	Bajorin 2017	Abstrakt	Bajorin DF, Wit R de, Vaughn D. (2017) Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). <i>J. Clin. Oncol.</i> 35(suppl):abstr 4501.
	Bellmunt 2018	Abstrakt	Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D. (2018) Two year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). <i>J. Clin. Oncol.</i> 36(suppl 6S):abstr 410.
		Poster	Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D. Two year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 of pembrolizumab (pembro) vs investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). 2018; 36:poster 410.
	Venniyoor 2017	Komentarz do badania	Venniyoor A. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376(23):2302–2303.
	Liang 2017		Liang F, Zhu J. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376(23):2302.
	Guo 2017		Guo F. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376(23):2303.
	Bellmunt 2017a		Bellmunt J. (2017) Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376(23):2304.
	Bellmunt 2015	Abstrakt	Bellmunt J, Sonpavde G, Wit R de. (2015) KEYNOTE-045: Randomized phase 3 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated metastatic urothelial cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 33(suppl):abstr TPS4571.
		Poster	Bellmunt J, Sonpavde G, Wit R de. KEYNOTE-045: Randomized phase 3 trial of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated metastatic urothelial cancer. 2015 poster TPS4571.
	De Wit 2017a	Abstrakt	Wit R de, Bajorin DF, Bellmunt J. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. <i>J. Clin. Oncol.</i> 35(suppl):abstr 4530.
		Poster	Wit R de, Bajorin DF, Bellmunt J. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. 2017 poster 4530.
	De Wit 2017b	Abstrakt	Wit R de, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. <i>Ann. Oncol.</i> 28 (Supplement 5):623.
		Poster	Wit R de, Fradet Y, Lee J-L. Pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for recurrent, advanced urothelial cancer (UC): mature results from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. 2017 poster LBA37.
	EMA 2017	Raport EMA	EMA. (2017) Assessment report. Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf
Fradet 2018	Abstrakt	Fradet Y, Bellmunt J, Wit R de. (2018) Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. <i>J. Clin. Oncol.</i> 36(suppl):abstr 4521.	

		Poster	Fradet Y, Bellmunt J, Wit R de. Pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (UC): 2-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial. 2018; 36:poster 4521. https://meetinglibrary.asco.org/record/162877/poster
	Mitchell 2017	Publ kacja dodatkowa	Mitchell F. (2017) Pembrolizumab as second-line treatment for urothelial cancer. <i>Lancet Oncol.</i> 18(4):e197.
	NCT02256436	clinicaltrials.gov	Clinicaltrials.gov. (2017) A study of pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for participants with advanced urothelial cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436
	Necchi 2017	Abstrakt	Necchi A, Bellmunt J, Wit R de. (2017) Pembrolizumab vs investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer: phase 3 KEYNOTE-045 study. <i>Eur. J. Cancer</i> 72:S2.
	Petrylak 2017	Abstrakt	Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y. Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab (pembro) versus individual investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (uc). <i>Ann. Oncol.</i> 28(Supplement 5):298.
	Quinn 2017a	Abstrakt	Quinn DI, Vaughn D, Bellmunt J. (2017) Health-related quality of life (HRQOL) of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. <i>Asia Pac. J. Clin. Oncol.</i> 13(Suppl S1):56.
	Quinn 2017b	Abstrakt	Quinn D, Bellmunt J, Wit R de. KEYNOTE-045: open-label phase 3 study of pembrolizumab versus investigator' choice of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine for previously treated advanced urothelial cancer. <i>Asia Pac. J. Clin. Oncol.</i> 13(Suppl S1):35.
	Sarfaty 2018	Publ kacja dodatkowa	Sarfaty M, Hall PS, Chan KKW, Vir k K, Leshno M, Gordon N, Moore A, Neiman V, Rosenbaum E, Goldstein DA. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Second-line Advanced Bladder Cancer. <i>Eur Urol.</i> 2018 Jul;74(1):57-62.
	Sarfaty 2018a	Abstrakt	Sarfaty M, Hall P, Chan K. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab in second-line advanced bladder cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 36(suppl 6s):abstr 472.
		Poster	Sarfaty M, Hall P, Chan K. Cost-effectiveness of pembrolizumab in second-line advanced bladder cancer. 2018 poster 472.
	Vaughn 2017	Abstrakt	Vaughn D, Bellmunt J, Wit R de. (2017) Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-045 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 35 (suppl 6S):abstract 282.
		Poster	Vaughn D, Bellmunt J, Wit R de, Fradet Y, Lee J. Health-related quality of life of pembrolizumab vs chemotherapy previously treated advance urothelial cancer in KEYNOTE-045. 2017 poster 282.
	Vaughn 2018	Publ kacja dodatkowa	Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, i in. (2018) Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. <i>J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.</i> 36(16):1579–1587.
	Fradet 2019	Publ kacja dodatkowa (publikacja odnaleziona po dacie odcięcia)	Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Nam K, Frenkl TL, Perini RF, de Wit R, Bajorin DF. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2019 May 3.
Problem zdrowotny			
Szczeklik 2017	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2017.		
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20układu%20moczowo-plciowego.pdf		

AWA BCG Medac (OT.4350.8.2017)	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku BCG Medac (prątka BCG do immunoterapii) we wskazaniu: „leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego”, OT.4350.8.2017.
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2018	NICE. (2018) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82606788406213
SMC 2018	SMC. Rekomendacja SMC w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3121/pembrolizumab_keytruda_final_jan_2018_for_website_e.pdf
AWMSG 2017	AWMSG. Monotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2725
CADTH 2018	Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-urothelial-carcinoma-details
HAS 2018	HAS. (2018) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16530_KEYTRUDA_carcinome_urothelial_PIC_EI_Avis3_CT16530.pdf
PBAC 2017	Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Keytruda (pembrolizumab). http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2017-v2.pdf
Rekomendacje kliniczne	
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder Cancer. Version 3.2019 — April 23, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/
EAU 2018	Wytyczne EAU. Non-muscle-invasive bladder cancer. Dostęp: http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/ Wytyczne EAU. Muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Dostęp: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/ Wytyczne EAU. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Dostęp: http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/ Wytyczne EAU. Primary urethral carcinoma. Dostęp: http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/
Analiza wpływu na budżet	
Obwieszczenie MZ 9.2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
Obwieszczenie MZ 7.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: http://onkologia.org.pl/ (15.7.2019).
Ługowska 2012	Ługowska Iwona ZM, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy & Outcomes Research (2):41–47.
Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa Agencji	Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 21 listopada 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-97-2011-rak_drog_moczowych/RP_85_2011_javlor.pdf .
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html (15.7.2019).
Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (15.7.2019).
Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1272017dsoz,6708.html (15.7.2018).

Albers 2002	A bers P, Siener R, Härtle in M, Fallahi M, Haeutle D, Perabo FGE, Steiner G, Blatter J, Müller SC, German TCC Study Group of the German Association of Urologic Oncology. (2002) Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. <i>Onkologie</i> 25(1):47–52.
AWA Opdivo	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/014/AWA/14_AWA_4331_2_2018_Opdivo_mU C.pdf (16.7.2019).

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków – sierpień 2018 r.;
- Zał. 2. Analiza kliniczna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków – sierpień 2018 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r. (aktualizacja: 4 lipca 2019 r.);
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.00. Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu raka urotelialnego. [REDACTED] HTA Consulting, Kraków – grudzień 2018 r.