

Opinia nr 7/2020
z dnia 22 stycznia 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialiny
pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9),
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialiny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rak urotelialiny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab.

Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.

Należy przy tym podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono badań, w których pembrolizumab stosowany był wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium uogólnienia, w związku z czym badania obejmowały populację szerszą niż wnioskowana.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, leczenie adjuwantowe, oraz chemioterapię: gemcytabina+karboplatyna (3 cykle).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka przejściowokomórkowego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (in situ), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki i nowotwory naciekające.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych wytycznych jako terapie alternatywne w ocenianym w skazaniu można wskazać (w przypadku osób, po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny) atezolizumab, niwolumab, durwalumab, awelumab, edafitinib.

Ze względu na brak dopuszczenia do obrotu w Polsce edafitinibu wykluczono go jako możliwy komparator, natomiast pozostałe substancję uznano za opcjonalne technologie w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie żadna z pozostałych substancji nie jest finansowana w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych.

Należy jednak wskazać, że produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu obejmującym leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego: miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego, innych i nie określonych narządów moczowych (kody ICD-10 odpowiednio: C65, C66, C67, C68) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny.

Zarówno w opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Opdivo w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD 10: C65. C66, C67, C68)” było niezasadne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumabu z paklitakselem, wykorzystujące model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Keytruda zawiera substancję czynną pembrolizumab (PEMBR), który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokującym jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) pembrolizumab jest wskazany w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- monoterapii 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 dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- monoterapii 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.
- monoterapii 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.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
- monoterapii 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.
- 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.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego

głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

- w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych pembrolizumabu. Należy jednak wskazać, że w zleceniu nie doprecyzowano czy wskazanie obejmuje tylko pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, czy również pacjentów u których chemioterapia nie może być zastosowana lub kontynuowana. W związku z tym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie dla szerokiej populacji docelowej (uwzględniającą pacjentów zarówno po niepowodzeniu CHT, jak i z przeciwwskazaniami do leczenia CHT).

Warto wskazać, że produkt leczniczy Keytruda był oceniany we wskazaniu obejmującym leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68) u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii opartej o związki platyny i otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 60/2019)

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania:

- KEYNOTE-045 – randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu z chemioterapią (CHT), w ramach której podawano paklitaksel, docetaksel lub winfluniny (WNF). Do badania włączono 270 pacjentów w ramieniu PEM oraz 272 w ramieniu CHT (PAK = 84, DOC = 84, WNF = 87). Okres obserwacji: w ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie, dla których mediany wynosiły: 14,1 (zakres: 9,9–22,1) miesiąca, 18,5 (14,2–26,5) miesiąca, 22,5 (18,5–30,5) miesiąca, 27,7 (bd) miesiąca.
- KEYNOTE-052 – jednoramienne badanie kliniczne II fazy: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu wśród dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym i nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, pęcherza moczowego, cewki moczowej lub moczowodu), u których nie można zastosować cisplatyny. Do badania włączono 370 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5 m-cy, zaś mediana czasu leczenia: 3 m-ce (zakres: 0,03-16)
- KEYNOTE-012 – jednoramienne badanie klinicznej fazy Ib: bezpieczeństwo i aktywność pembrolizumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, pęcherza moczowego, cewki moczowej lub moczowodu). Do badania włączono 33 os. (z czego: 33 osoby włączone do analizy bezpieczeństwa, a 27 osób włączonych do analizy aktywności pembrolizumabu). Okres obserwacji: 24 miesiące.
- Yasuoka 2019 – retrospektywne badanie skuteczności praktycznej zastosowania pembrolizumabu w przerzutowym raku urotelialnym po leczeniu terapią opartą na związkach platyny.

W ocenie efektywności terapii wykorzystano następujące parametry:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.

- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).
- EuroQoL EQ-5D VAS - znormalizowany kwestionariusz do stosowania jako miara zgłaszanego przez pacjenta ogólnego stanu zdrowia. Zawiera 5 domen (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, lęk) oraz wizualną skalę analogową do oceny odczuwanego bólu. Skala kwestionariusza EQ-5D również mieści się w przedziale od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia, a klinicznie znacząca zmiana wynosiła co najmniej 7 punktów.

Skuteczność kliniczna

KEYNOTE-045

Wyniki badania KEYNOTE-045 wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść pembrolizumabu względem komparatora dla następujących punktów końcowych (podano wynik dla najdłuższego okresu obserwacji):

- wydłużenia przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) pacjentów z populacji ogólnej badania dla porównania z CHT dla okresu obserwacji 27,7 mies. Różnica mediany przeżycia PEM vs. CHT wynosiła 3 miesiące (10,3 [8,0; 12,3] vs. 7,3 [6,1; 8,1]), zaś 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 (wynik łączny dla wszystkich grup).
- blisko dwukrotnie wyższego ryzyka uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) dla porównania z CHT dla okresu obserwacji 14,1 mies.: RR=1,85 [1,24; 2,77], NNT=11 [7; 29]
- wyższego ryzyka uzyskania odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR) dla porównania z CHT dla okresu obserwacji 27,7 mies.: RR=3,15 [1,45; 6,85], NNT=16 [10; 44]

Wyniki istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej odnotowano dla punktów końcowych stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*) jak i dla progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD) w I, II i IV (najnowszej) analizie cząstkowej.

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.

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

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 (MD= 6,45 [95% CI 2,75; 10,16]).

KEYNOTE-052

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS wynosi 2 m-ce (95%CI: 2-3), a 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji wynosi 30%. Odsetek 6-miesięcznego OS wynosi 67% (95%CI 62–73). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie PEM wynosiła 2 miesiące (95%CI: 2,0; 2,1).

Ponadto wyniki badania dot. całej populacji (tj. 370 pacjentów) wskazują, że:

- 89 (24%) pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź (ang. *objective response*, obR) na leczenie, w tym:
 - 17 (5%) pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie,
 - 72 (19 %) pacjentów uzyskało częściową odpowiedź (PR) na leczenie,
- 84 (23%) pacjentów miało stabilną chorobę (SD),
- 156 (42%) pacjentów miało progresję choroby (PD),
- 31 (8%) pacjentów nie zostało ocenionych (brak obrazowania po wyjściu z badania),
- 10 (3%) pacjentów nie było możliwych do oceny (niewystarczające dane do oceny odpowiedzi na leczenie).

KEYNOTE-012

W badaniu odnotowano 23 zdarzenia, z czego 21 zdarzeń było progresją choroby, a dwa zgonami. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2 miesiące [95%CI: 2; 4], a odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu obserwacji wyniósł 15% [95%CI: 5; 31].

W analizie przeżycia całkowitego odnotowano 20 zgonów. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 13 miesięcy [95%CI: 5; 20], a odsetek przeżycia całkowitego w 12 miesiącu wyniósł 50% [95%CI: 29; 70].

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy (zakres: 1-26 miesięcy; odstęp międzykwartylowy: 5-23 miesięcy):

- 7 z 27 pacjentów (26% [95%CI: 11; 46]) osiągnęło ogólną odpowiedź, tj. CR+PR (p=0,0147), w tym:
 - 3 z 27 pacjentów (11% [95%CI: 2; 29]) osiągnęło odpowiedź całkowitą,
 - 4 z 27 pacjentów (15% [95%CI: 4; 34]) osiągnęło odpowiedź częściową,
- 4 z 27 pacjentów (15% [95%CI: 4; 34]) osiągnęło chorobę stabilną,
- 14 z 27 pacjentów (52% [95%CI: 32; 71]) wykazało progresję choroby,
- dane były niedostępne dla dwóch pacjentów (7%).

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2 miesiące (zakres: 2-13 miesięcy; odstęp międzykwartylowy: 2-4 miesiące). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 10 miesięcy (zakres: 4-22+ miesięcy – dwoje pacjentów pozostaje w trakcie trwania badania w momencie odcięcia danych; odstęp międzykwartylowy; odstęp międzykwartylowy: 6 miesięcy; górna granica niemożliwa do określenia).

Czterech z 7 pacjentów (57%) z ogólną odpowiedzią na leczenie miało odpowiedź trwającą co najmniej 6 miesięcy, a trzech pacjentów (43%) miało odpowiedź trwającą dłużej niż 12 miesięcy.

Czterech pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie oraz jeden pacjent, który osiągnął całkowitą odpowiedź zakończyło leczenie. Czterech pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Jeden pacjent, który osiągnął całkowitą odpowiedź przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (hiperkalcemia 3. stopnia ciężkości).

W momencie odcięcia danych jeden z pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie pozostawał na pembrolizumabie, a jeden z pacjentów, który ukończył już 24-miesięczny okres obserwacji w trakcie trwania odpowiedzi całkowitej.

Skuteczność praktyczna

Yasuoka 2019

Odpowiedź na leczenie była oceniana wśród 34 pacjentów, spośród których 20,6% osiągnęło ORR (ang. objective response rate). Spośród pozostałych 6 pacjentów, dwóch miało zmianę niemożliwą do oceny, natomiast 4 pacjentów doświadczyło klinicznej progresji choroby przed terminem pierwszej oceny badaniem obrazowym.

U wszystkich osób, u których odnotowano dobrą odpowiedź na leczenie pembrolizumabem zaobserwowano zmniejszanie się guza w ciągu 3 miesięcy od terapii pembrolizumabem. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano pseudoprogresji.

Estymowana mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,2 miesiąca (zakres: 0,3; 11,6 miesiąca). Odsetek przeżyć wolnych od progresji 3- i 6-miesięcznego wyniósł odpowiednio 61,5% oraz 43,7%.

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10 miesięcy (zakres: 1,4; 12,3 miesiąca) natomiast odsetki estymowanych 3-, 6- i 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 79,5%, 58,9% i 49,1%.

Bezpieczeństwo

KEYNOTE-045

W grupie leczonej pembrolizumabem odnotowano 13 zgonów, których przyczyną były zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, 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.

W grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia:

- prawie 3-krotnie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (w tym w stopniu ≥ 3), RR= 2,93 [1,74; 4,93], NNH = 7 [5; 13] (okres obserwacji 27,7 mies.)
- ponad 6-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia świądu: RR=6,23 [3,02; 12,86], NNH=7 [5; 9] (okres obserwacji 27,7 miesiąca).

W grupie pembrolizumabu zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia (dla okresu obserwacji 14,1 miesiąca):

- AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3): RR=0,95 [0,92; 0,99], NNT=21 [13; 75]
- AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3): RR=0,68 [0,62; 0,76], NNT=4 [3; 5]
- ciężkich AE związanych z leczeniem: RR=0,54 [0,36; 0,8], NNT=10 [6; 26]

Ponadto mniejsze niż w ramieniu chemioterapii (istotnie statystycznie) było ryzyko wystąpienia zdarzeń takich jak: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, astenia, anemia, zaparcia, neuropatia czuciowa obwodowa, neuropatia obwodowa, łysienie czy zmniejszenie liczby neutrofilii.

KEYNOTE-052

W badaniu wskazano, że 229 (69%) z 370 pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

Do najczęściej (>10 pacjentów) występujących objawów po leczeniu PEM w stopniu 1-2 należą: zmęczenie, świąd, wysypka, zmniejszenie apetytu, biegunka, mdłości, osłabienie, gorączka.

Natomiast najcięższe zdarzenia niepożądane, tj. w stopniu 4 i 5, obejmują: zmniejszenie apetytu, osłabienie, zapalenie jelit grubego, cukrzycowa kwasica ketonowa, ostra niewydolność nerek, zapalenie mięśni orz zapalenie mięśnia sercowego.

Dodatkowo, z treści badania KEYNOTE-052 wynika, że odnotowano 130 zgonów. Ponadto, 18 pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem

KEYNOTE-012

Dwudziestu z 33 pacjentów (61%) doświadczyło zdarzenia niepożądanego zakwalifikowanego przez badacza jako zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zastosowanym w badaniu. Trzynastu z 33 pacjentów (39%) nie doświadczyło żadnego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem podczas trwania badania.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były: zmęczenie (6 z 33 pacjentów, 18%) oraz obrzęki obwodowe (4 z 33 pacjentów, 12%).

Pięciu z 33 pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem 3. stopnia ciężkości i u 2 osób było to przyczyną konieczności zakończenia leczenia (jeden pacjent z zapaleniem mięśni i rabdomiolizą oraz jeden pacjent z hiperkalcemią).

Sześciu z 33 pacjentów (18%) doświadczyło zdarzenia niepożądanego skutkującego koniecznością przerwania leczenia.

Trzech z 33 pacjentów (9%) doświadczyło pięciu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: jeden pacjent miał hiperkalcemię i zapalenie mięśni, jeden pacjent miał neuromiopatię, zapalenie mięśni i rabdomiolizę, a jeden miał toksyczną encefalopatię.

Osiem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 z 33 pacjentów (18%): 4 osoby miały po jednym zdarzeniu niepożądanym specjalnego zainteresowania (zapalenie mięśni 2. stopnia ciężkości, zapalenie błony naczyniowej oka 2. stopnia ciężkości, zapalenie jelita grubego 3. stopnia ciężkości, swędząca wysypka 3. stopnia ciężkości – wystąpiło po jednym z wszystkich wymienionych zdarzeń niepożądanych), 2 osoby miały po dwa zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (u jednego pacjenta: wysypka grudkowa i zastoinowe zapalenie skóry 3. stopnia ciężkości oraz u drugiego pacjenta: zapalenie mięśni i rabdomioliza 3. stopnia ciężkości).

Podczas trwania badania odnotowano 4 zgony (zatrzymanie akcji serca, zapalenie płuc, sepsa, krwihak podpajęczynówkowy). Żaden z nich nie został zakwalifikowany jako zgon związany z zastosowanym w badaniu leczeniem.

Yasuoka 2019

Osiemnastu z 44 pacjentów (45%) doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. U 4 z 40 osób (10%) odnotowano poważne zdarzenie niepożądane (3. lub większego stopnia ciężkości). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była wysypka (8 osób, 20%), nie mniej jednak żaden z przypadków nie miał 3. lub większego stopnia ciężkości. Cztery osoby przerwały leczenie pembrolizumabem z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Do zdarzeń niepożądanych wymienionych w ChPL Keytruda występujących bardzo często w monoterapii pembrolizumabem należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk i gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Keytruda posiada centralną rejestrację EMA we wnioskowanym wskazaniu, można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA.

W opinii eksperta w dziedzinie onkologii klinicznej, relacja ryzyka do korzyści ze stosowania leku jest akceptowalna mając na uwadze wyniki randomizowanych badań klinicznych.

Ograniczenia analizy

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z komparatorami.
- Nie odnaleziono również badań, w których pembrolizumab stosowany był wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium uogólnienia.
- Badanie KEYNOTE-045 dotyczyło porównania z chemioterapią, która w ocenianym wskazaniu nie stanowi komparatora. Ponadto badanie dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana oraz było próbą otwartą. 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.
- W badaniu KEYNOTE-045 obserwowana była ok. 5% różnica między ramionami badania dla kilku podstawowych cech charakterystycznych, takich jak: status palenia, nowotwór PD-L1 CPS (*combined positive score*), leki stosowane we wcześniejszym leczeniu i stan sprawności ECOG. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przez kanadyjską agencję HTA – CADTH – w 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.
- Badanie Yasuoka 2019 zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej (Japonia).

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwagę fakt, że dwie technologie alternatywne spośród wskazywanych przez wytyczne posiadają zarejestrowane wskazanie zbieżne z wnioskowanych odstąpiono od wyszukiwania dowodów skuteczności dla pozostałych. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dot. skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu i atezolizumabu w leczeniu raka urotelialnego.

NIWOLUMAB

Do analizy włączono 2 badania dla niwolumabu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego:

- Checkmate 032 stanowi próbę kliniczną obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. Liczb pacjentów: 78 osób. Okres obserwacji: 37,7 mies.
- Checkmate 275 wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy, w którym oceniano skuteczność niwolumabu. Populację (n=270) badania stanowili dorośli pacjenci, z przerzutowym lub nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby przerzutowej. Okres obserwacji: 21 mies.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła: w badaniu Checkmate 032 - 9,9 (95%CI 7,3; 21,1) mies., zaś w badaniu Checkmate 275 - 8,6 (95%CI 6,1; 11,3) mies.

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła w badaniach odpowiednio od 1,9 miesiąca do 2,8 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem w powyższych badaniach, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 20% do 26%. Natomiast odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie leczonych niwolumabem wyniósł od 14 do 15%.

Ogólny stan zdrowia pacjentów w badaniu Checkmate 275 mierzony kwestionariuszem EORTC QLQ C30 ulegał stałej poprawie w miarę trwania terapii niwolumabem, natomiast jakość życia wyrażona zmianą w stosunku do wartości wyjściowych i mierzona tym samym narzędziem, utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji.

Ponadto zgodnie z publikacją Sharma 2017 wyniki oceny przeprowadzonej kwestionariuszem EQ-5D wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia już w początkowej fazie terapii (po 9 tygodniach), która umacniała się do końca okresu obserwacji. Według autorów publikacji Ohya 2019, pacjenci leczeni niwolumabem raportowali klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia w skali EQ-5D-3L w tygodniu 49. oraz w skali VAS w tygodniach 25. – 41. i 109. W wyniku przeprowadzonego dopasowania względem różnic w czasie, istotność kliniczną zachowała jedynie poprawa jakości życia w skali VAS.

W badaniu Checkmate 275 odnotowano 138 zgonów (51%), z czego 121 (88%) było związanych z progresją choroby. Natomiast w badaniu Checkmate 032 zmarło 37 (47%) pacjentów, w tym 31 zgonów było w związku z progresją choroby.

W powyższych badaniach zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u od 69% do 85% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 12% pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w powyższych badaniach wystąpiły u 4-8% chorych.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia nasilenia podczas terapii niwolumabem były: podwyższony poziom enzymów: lipazy, amylazy oraz wysypka, zmęczenie, duszności i biegunka.

ChPL Opdivo

Badanie CA209275 było badaniem fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Do oceny skuteczności kwalifikowało się 270 pacjentów.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną (rozumianą jako odpowiedź częściową, całkowitą, stabilizację choroby) uzyskało 54 pacjentów (20%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10,4 mies. (95%CI 1,9;12). Mediana PFS wynosiła 2 miesiące (95%CI 1,9;2,6), mediana OS wynosiła 8,6 mies. (95%CI 6,05;11,27).

Badanie CA209032 było wielokohortowym badaniem fazy 1. i 2., prowadzonym metodą otwartej próby, obejmującym kohortę 78 pacjentów (w tym 18 pacjentów, którzy w ramach schematu krzyżowanego planowo otrzymali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc.) spełniających podobne kryteria włączenia jak uczestnicy badania CA209275, leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. z powodu raka urotelialnego. Po minimalnym okresie obserwacji trwającym 9 miesięcy oceniony przez badacza potwierdzony ORR wynosił 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 4,4–16,6+ miesiąca). Mediana OS wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 7,26; 16,16), a szacunkowe wartości OS wynosiły 69,2% (CI: 57,7; 78,2) w 6 miesiącu i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) w 12 miesiącu.

ATEZOLIZUMAB

W ChPL produktu Tecentriq przedstawiono dwa badania:

- Badanie IMvigor211 - otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią (winflunina, docetaksel lub paklitaksel zgodnie z wyborem badacza) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (UC), u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Do badania włączono w sumie 931 pacjentów. Mediana obserwacji przeżycia wynosiła 17 miesięcy.
- Badanie IMvigor210 - wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwukohortowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC (zwanym także rakiem urotelialnym pęcherza moczowego). Do badania włączono w sumie 438 pacjentów i utworzono dwie kohorty pacjentów. Do Kohorty 1 przydzielono uprzednio nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie lub pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby co najmniej 12 miesięcy po leczeniu zgodnie ze schematem chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na platynie. Do Kohorty 2 przydzielono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden schemat chemioterapii oparty na platynie z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozsianego UC lub wystąpiła u nich progresja choroby w czasie 12 miesięcy leczenia zgodnie ze schematem chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na platynie.

IMvigor211

Analiza początkowa badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znamiennej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych, z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym. Mediana OS wynosiła 8,6 mies. (95%CI 7,8; 9,6) w grupie atezolizumabu i 8 mies. (95%CI 7,2; 8,6) w grupie chemioterapii. Mediana PFS wynosiła odpowiednio: 2,1 mies. (95%CI 2,1; 2,2) i 4,0 mies. (95%CI 3,4; 4,2).

IMvigor210

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w Kohorcie 1 był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), oceniany przez niezależny zespół oceniający (IRF, ang. *independent review facility*) za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1.

Analizy początkowej dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 15,0 tygodni.

- Potwierdzone wartości ORR według kryteriów RECIST w.1.1 oceniane przez IRF wyniosły 21,9% (95% CI: 9,3; 40,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$, 18,8% (95% CI: 10,9; 29,0) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i 19,3% (95% CI: 12,7; 27,6) u wszystkich włączonych do badania pacjentów.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) nie została osiągnięta w żadnej podgrupie ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.
- Dane dla OS nie były dojrzałe z odsetkiem zdarzeń na poziomie około 40%. Mediana OS we wszystkich podgrupach pacjentów (ekspresja PD-L1 $\geq 5\%$ i $\geq 1\%$) oraz u wszystkich włączonych pacjentów wyniosła 10,6 miesiąca.

W Kohorcie 2 równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR potwierdzony w ocenie IRF za pomocą kryteriów RECIST wersja 1.1. i ORR oceniany przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST). 310 pacjentów było leczonych

atezolizumabem. Wstępnej analizy Kohorty 2 dokonano, gdy wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji trwający przynajmniej 24 tygodnie. Badanie osiągnęło równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe w Kohorcie 2, wykazując statystycznie znamienne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1 i oceniane przez badacza według mRECIST w porównaniu z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10%.

Przeprowadzono także analizę przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 21,1 miesiąca dla Kohorty 2:

- Potwierdzone odsetki ORR wg IRF-RECIST w.1.1. wyniosły 28,0% (95% CI: 19,5; 37,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$, 19,3% (95% CI: 14,2; 25,4) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i 15,8% (95% CI: 11,9; 20,4) w populacji ogólnej.
- Potwierdzony w ocenie badacza ORR według mRECIST wyniósł 29,0% (95% CI: 20,4; 38,9) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$, 23,7% (95% CI: 18,1; 30,1) u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ i 19,7% (95% CI: 15,4; 24,6) w populacji ogólnej. Odsetek odpowiedzi całkowitych wg IRF-RECIST w.1.1. w populacji ogólnej wyniósł 6,1% (95% CI: 3,7; 9,4).
- Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1 ani w populacji ogólnej, chociaż została osiągnięta u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ (13,3 miesiąca; 95% CI 4,2, NE).
- Wskaźnik OS po 12 miesiącach wyniósł 37% u wszystkich włączonych pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem (Keytruda) 1 pacjenta wynosi:

- na podstawie danych z wniosku – ██████████ zł brutto
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia – 168 995,30 zł brutto
- na podstawie danych DGL za 2019r - 69 307,32 zł brutto

Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii alternatywnej niwolumabem (Opdivo) / atezolizumabem (Tecentriq) 1 pacjenta wynosi:

- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia
 - niwolumab - 112 699,44 zł brutto,
 - atezolizumab - 106 574,90 / 121 799,89 zł brutto (w zależności od przyjętego dawkowania);
- na podstawie danych z DGL
 - niwolumab - 67 619,48 zł brutto,
 - atezolizumab - 5,28/6,04 zł brutto (w zależności od przyjętego dawkowania).

Należy zauważyć, że koszty przedstawione na podstawie komunikatów DGL zawierają najprawdopodobniej RSS dla danego leku finansowanego ze środków.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta klinicznego przyjęto, że rocznie populacja docelowa z ocenianym wskazaniem mogłaby wynieść 300 osób.

Przy powyższym założeniu, wydatki płatnika publicznego będą wynosić w horyzoncie rocznym w zależności od źródła ceny leku:

- Keytruda (pembrolizumab) od około 83 mln zł do około 203 mln zł brutto,
- Opdivo od około 81 mln zł do około 135 mln zł brutto,
- Tecentriq od około 6 tys. zł do około 146 mln zł brutto.

Przedstawione wyżej koszty opierają się na oszacowaniu liczebności populacji dokonany przez eksperta klinicznego. Wobec braku innych źródeł danych, wskazujących na potencjalną liczebność chorych mogących kwalifikować się do ocenianej terapii, należy podkreślić, że wyliczenia mają charakter poglądowy a rzeczywiste koszty płatnika mogą odbiegać od przedstawionych w niniejszym dokumencie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego problemu zdrowotnego:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019,
- European Association of Urology (EAU) 2019.

Zarówno odnalezione wytyczne europejskie (EAU 2018) jak i amerykańskie (NCCN 2020) rekomendują pembrolizumab w leczeniu raka pęcherza moczowego w I linii, gdy leczenie cisplatyną jest nieodpowiednie oraz w II linii po niepowodzeniu schematu opartego o związki platyny.

W przypadku leczenia pacjentów, u których nie można zastosować chemioterapii opartej o cisplatynę:

- rekomendacja europejska EAU 2018 oprócz pembrolizumabu, wskazuje możliwość zastosowania atezolizumabu / schematu opartego o metrotreksat z karboplatyną z winblastyną / karboplatynę z gemcytabiną / winfluninę z gemcytabiną / winfluninę z karboplatyną,
- rekomendacja amerykańska NCCN 2020 oprócz pembrolizumabu, wskazuje możliwość zastosowania atezolizumabu / karboplatyny z gemcytabiną / gemcytabiny / gemcytaniby z paklitakselem / ifosfamidem z doksorubicyną i gemcytabiną.

W przypadku leczenia pacjentów w II linii, po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny:

- rekomendacja europejska EAU 2018 oprócz pembrolizumabu, wskazuje możliwość zastosowania atezolizumabu / niwolumabu / awelumabu / durwalumabu,
- rekomendacja amerykańska NCCN 2020 oprócz pembrolizumabu, jako alternatywne preferowane wymienia atezolizumab / niwolumab / awelumab / durwalumab / erdafitinib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6608.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) oraz raportu nr OT.422.117.2019, „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”, data ukończenia: 16 stycznia 2020 r.