



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)

we wskazaniu:

rak urotelialiny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia
(ICD-10: C67.9),

w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.117.2019

Data ukończenia: 16 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sharp & Dohme B.V.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. w 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 2019, poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATZ	atezolizumab
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AVE	awelumab
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
CTH	chemioterapia konwencjonalna
ddMVAC	metotreksat w wysokiej dawce (dose-dense), winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOX	doksorubicyna
DRV	durwalumab
EAU	European Association of Urology
ECOG	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	ang. European Medicines Agency
ERD	erdafitinib
FDA	ang. Food and Drug Administration
GC	schemat gemcytabina + cisplatyna
G-CSF	czynnik wzrostu kolonii granulocytów
GEM	gemcytabina
IAG	ifosfamid + doksorubicyna + gemcytabina
IFS	ifosfamid
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KAR	karboplatyna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MCAVI	schemat oparty o metotreksat z karboplatyną z winblastyną
MVAC	schemat: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
obR / ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PAK	paklitaksel
PCG	schemat: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PMX	pemetreksed
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WNF	winflunina

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
4. Problem decyzyjny	14
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Technologia wnioskowana	15
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	17
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do opracowania	19
6.2.1. Ograniczenia	20
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	21
7. Bezpieczeństwo stosowania	30
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	34
9. Konkurencyjność cenowa	35
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	38
12. Piśmiennictwo	47
13. Załączniki.....	48
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	48
13.2. Diagramy selekcji badań	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego: 23.12.2019 r.,
PLD.46434.6608.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 25 mg/ml
 - Wnioskowane wskazanie:
rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii (3 miesiące – 10 fiolek): ██████████ brutto
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.6608.2019.AK (data wpływu do AOTMiT: 23.12.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym, leczeniu adjuwantowym (nie podano szczegółów) oraz chemioterapii: gemcytabina+karboplatyna (3 cykle).

Produkt leczniczy Keytruda był oceniany w Agencji (AWA nr OT.4331.31.2019) jednocześnie we wskazaniu szerszym względem wnioskowanego (pod względem kodu ICD-10) oraz węższym względem wnioskowanego (pod względem wcześniejszej chemioterapii opierającej się o związki platyny).

Problem zdrowotny

Kod ICD-10 zawarty w zleceniu MZ to C67.9: Pęcherz moczowym, umiejscowienie nieokreślone.

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.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania:

- KEYNOTE-045 – randomizowane badanie kliniczne III fazy: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (miedniczki nerkowej, moczowodu, cewki moczowej, pęcherza moczowego) w porównaniu do chemioterapii opartej na związkach platyny,
- 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,
- 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)
- *Yasuoka 2019* – retrospektywne badanie skuteczności praktycznej zastosowania pembrolizumabu w przerzutowym raku urotelialnym po leczeniu terapią opartą na związkach platyny.

Skuteczność kliniczna

Badanie KEYNOTE-045

Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-045 zostały opisane w AWA nr OT.4331.31.2019 na str. 27-32.

Badanie KEYNOTE-052

Ogółem (dot. całej populacji, tj. 370 pacjentów):

- 89 (24%) pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź (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 (ang. *stable disease*),
- 156 (42%) pacjentów miało progresję choroby,
- 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).

24% pacjentów (tj. 89 osób z 370) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie PEM, 17 z tych 89 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 72 częściową odpowiedź na leczenie pembrolizumabem.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że mediana 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).

Badanie KEYNOTE-012

Ogólna odpowiedź na leczenie

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 ($p=0,0147$). Trzech 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, natomiast u 14 z 27 pacjentów (52% [95%CI: 32; 71]) stwierdzono 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 jedno z pacjentów, który ukończył już 24-miesięczny okres obserwacji w trakcie trwania odpowiedzi całkowitej.

Przeżycie wolne od progresji choroby

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].

Przeżycie całkowite

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].

Skuteczność praktyczna

Badanie 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

Badanie KEYNOTE-045

Wyniki bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-045 zostały opisane w AWA nr OT.4331.31.2019 na str. 32-35.

Badanie KEYNOTE-052

W badaniu KEYNOTE-052 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 oraz 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 i 1 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zapalenie mięśni).

Badanie 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 rhabdomyolizą 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 neuromięśniową, zapalenie mięśni i rhabdomyolizę, 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 rhabdomyoliza 3. stopnia ciężkości).

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

Badanie 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.

Spośród 5 pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń niepożądanych jeden pacjent zmarł w związku z zespołem hemofagocytowym. Pacjent też miał polimialgię reumatyczną, która była leczona prednizolonem w dawce 5 mg. Decyzja o rozpoczęciu terapii została podjęta po 11 cyklach chemioterapii opartej o związki platyny. Po pierwszym podaniu pembrolizumabu pacjent narzekał na zmęczenie oraz sztywność stawów, co zostało rozpoznane jako zaostrzenie polimialgii reumatycznej. Dawka prednizolonu została zwiększona z 5 do 15 mg i skutkowała subiektywną poprawą objawów. Nie mniej jednak po dwóch miesiącach podawania pembrolizumabu odnotowano spadek płytek krwi, bez jakichkolwiek innych objawów (stan sprawności wg ECOG=0). Pacjent został pilnie przyjęty do szpitala na oddział hematologii gdzie wykonano biopsję szpiku kostnego i postawiono diagnozę zespołu hemofagocytowego. Wdrożono leczenie składające się z bolusu sterydów (1000 mg podane w ciągu 3 dni), immunoglobulin podawanych dożylnie, cyklosporyny oraz plazmaferezy. Pomimo leczenia stan pacjenta nie poprawił się i pacjent zmarł na niewydolność wielonarządową w 13 dniu hospitalizacji. W tym przypadku rozważa się kwalifikację zdarzenia niepożądanego jako zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym związane z podawaniem pembrolizumabu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda:

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.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 105) produkt leczniczy Keytruda jest refundowany w 2 programach lekowych:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34),
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Keytruda wynosi odpowiednio:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporz. roztw. do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml – 16 899,53 zł,
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiolka – 8 449,76 zł,

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z opinią eksperta, dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego): „W tym przypadku możliwe jest leczenie objawowe i wspomagające zmniejszające objawy choroby”.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, ewentualnym komparatorem dla pembrolizumabu w ocenianej sytuacji klinicznej mógłby być niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) lub atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Przy założeniu dawkowania niwolumabu w monoterapii zgodnie z ChPL Opdivo i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 112 699,44 zł dla opakowania koncentratu w fiolce 4 ml, 25 mg/ml. W przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 67 619,48 zł. (dla uproszczenia przedstawiono wyniki jedynie dla opakowania 4 ml leku Opdivo).

Przy założeniu dawkowania atezolizumabu zgodnie z ChPL Tecentriq i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 106 574,90 / 121 799,89 zł, natomiast w przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 5,28 / 6,04 zł.

Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem to [REDAKTOWANE] wg ceny zaczerpniętej z wniosku, 168 995,30 zł wg ceny z obowiązującego Obwieszczenia MZ oraz 69 307,32 zł wg ceny skalkulowanej w oparciu o komunikat DGL.

Wpływ na wydatki NFZ

Zdaniem dr. n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego) przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła „około 300 chorych rocznie (...)”.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 300 osób.

Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Keytruda (pembrolizumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 300 osób, wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Keytruda będą wynosić w zależności od źródła ceny od około 83 mln zł do około 203 mln zł brutto w horyzoncie rocznym, wydatki na terapię lekiem Opdivo od około 81 mln zł do około 135 mln zł brutto w horyzoncie rocznym, natomiast wydatki na terapię lekiem Tecentriq od około 6 tys. zł do około 146 mln zł brutto w horyzoncie rocznym.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne, europejskie (EAU 2018) oraz amerykańskie (NCCN 2020).

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 metotreksat z karboplatiną z winblastyną / karboplatiną z gemcytabiną / winfluninę z gemcytabiną / winfluninę z karboplatiną,
- rekomendacja amerykańska NCCN 2020 oprócz pembrolizumabu, wskazuje możliwość zastosowania atezolizumabu / karboplatyny z gemcytabiną / gemcytabiny / gemcytabiny z paklitaksem / ifosfamidem / 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.

W związku z charakterem wniosku (ratunkowy dostęp do terapii lekowej) jako możliwy komparator wykluczono schematy zawierające refundowane substancje czynne. Ponadto, jako możliwy komparator wykluczono durwalumab i awelumab (brak zarejestrowania aktualnie ocenianego wskazania) oraz edafitinib (brak dopuszczenia do obrotu w Polsce – brak rejestracji EMA). Tak więc w niniejszym opracowaniu przyjęto, że:

- w przypadku osób, u których nie można zastosować chemioterapii opartej o związki platyny komparatorem będzie atezolizumab,
- w przypadku osób, po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny komparatorem będzie atezolizumab i niwolumab (obie substancje czynne są zarejestrowane w ocenianym wskazaniu – produkt leczniczy Tecentriq i Opdivo, są dopuszczone do obrotu na terenie Polski, a dodatkowo są lekami refundowanymi ze środków publicznych, jednak trzeba podkreślić, że są to wskazania odmienne od ocenianego).

Zgodnie z opinią eksperta, dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego): „W tym przypadku możliwe jest leczenie objawowe i wspomagające zmniejszające objawy choroby”.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, ewentualnym komparatorem dla pembrolizumabu w ocenianej sytuacji klinicznej mógłby być niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) lub atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) był oceniany w Agencji we wskazaniu szerszym względem wskazania wnioskowanego (AWA nr OT.4331.2.2018, wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny). Wniosek otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji.

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) nie był oceniany w Agencji w ocenianym wskazaniu / wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Opinia eksperta

Zgodnie z opinią dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego): „Leczenie pembrolizumabem u chorych na zaawansowanego UC po wyczerpaniu dostępnych terapii z udziałem klasycznej chemioterapii poprawia rokowanie co do czasu przeżycia oraz jakości życia”.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 25 mg/ml we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia znak PLD.46434.6608.2019.AK (data wpływu do AOTMiT: 23.12.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta po leczeniu operacyjnym, leczeniu adjuwantowym (nie podano szczegółów) oraz chemioterapii: gemcytabina+karboplatyna (3 cykle).

Produkt leczniczy Keytruda był oceniany w Agencji (AWA nr OT.4331.31.2019) jednocześnie we wskazaniu szerszym względem wnioskowanego (pod względem kodu ICD-10) oraz węższym względem wnioskowanego (pod względem wcześniejszej chemioterapii opierającej się o związki platyny).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (...) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2.</p> <p>Rada proponuje refundację kosztów leczenia tylko w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Problem dotyczy refundacji produktu leczniczego Keytruda, w ramach programu lekowego, u pacjentów z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii opartej na pochodnych platyny (...).</p> <p>W marcu 2018 roku zarówno Rada, jak i Prezes Agencji wydali negatywną opinię odnośnie do zasadności 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, ale wówczas nie było dowodów na wydłużenie OS i korzystnego działania leku na jakość życia (...).</p> <p>W badaniu RCT III fazy KEYNOTE-045, obejmującym 542 chorych, wykazano skuteczność pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii paklitakselem oraz docetakselem wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Stosowanie pembrolizumabu (PEM) u 270 ludzi wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (mediana OS: 10,3 vs 7,4 m, HR = 0,73 [0,59; 0,91]), przy braku różnicy w PFS (mediana PFS: 2,1vs 3,3m-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 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.</p> <p>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]). Badania te opubl kowano w 2018 i 2019 r. Tolerancja leku była dość dobra, a działania niepożądane możliwe do opanowania.</p> <p>Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych były pozytywne z ograniczeniami (NICE, SMC, HAS i CADTH 2018). Dotyczyły one: 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 PBAC (2017) uzasadniono wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu, w porównaniu z terapią standardową (...).</p> <p>Stosowanie leku [redacted]. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych [redacted].</p>

	<p>Wątpliwości budzi oszacowanie populacji docelowej na 300 pacjentów każdego roku (od 250 do 350 chorych). Według obliczeń Agencji, każdego roku w Polsce, do stosowania wnioskowanej technologii może się kwalifikować [REDACTED].</p> <p>Wydatki płatnika na preparat Keytruda [REDACTED]</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny.</p> <p>Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045).</p> <p>Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii”.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r.</p>	<p>„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem chemioterapii, w ramach której mogły być zastosowane: paklitaksel, docetaksel lub winflunina. Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu).</p> <p>Warto także podkreślić, że kryteria kwalifikacji do badania odbiegają od kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (m.in. w zakresie stanu sprawności), w związku z czym populacja z badania może nie odzwierciedlać populacji, u której w rzeczywistości zostanie zastosowana technologia medyczna.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest (...) niż komparator. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia. Ponadto podkreślić należy, iż</p> <p>niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia (...).</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Znaczne wątpliwości budzi jednak sposób oszacowania populacji docelowej, która może być niedoszacowana. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, sugerują, że populacja która może kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem będzie wyższa niż oszacowana w wariancie maksymalnym wnioskodawcy.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy ekonomicznej i wykazany (...), jak również ograniczenia związane z oszacowaniami populacji docelowej w analizie wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka”.</p>

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

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.

Kod ICD-10 zawarty w zleceniu MZ to C67.9: Pęcherz moczowy, umiejscowienie nieokreślone.

Źródło: AWA nr OT.4331.31.2019

Etiologia i patogenez

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.31.2019

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.31.2019

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.31.2019

Epidemiologia

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.31.2019

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fio ka 4ml, kod EAN 05901549325126
Kod ATC	L01XC18 - leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9)
Dawkowanie	Na podstawie zlecenia MZ 200 mg i.v. co 14 dni. Zgodnie z ChPL Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.
Droga podania	Dożylnie.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
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 i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia 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 m środowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 17.07.2015 r., EMA W ocenianym wskazaniu: 24.08.2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><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.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej 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 rearanżacją 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. 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> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego</p>

	<p>przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyńą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyńą.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> 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. 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 ≥ 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii lub 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. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytyn bem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Keytruda, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (dostęp: 02.01.2020 r.)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielił ankietowany lekarz. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. mazowieckie)	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		x
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,103	0,868

* Użyteczność podano na podstawie publ kacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 5. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. mazowieckie)
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	Brak.

Tabela 6. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. mazowieckie)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
Uzasadnienie	Brak.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium uogólnienia, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.01.2020 r.. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: osoby z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w stadium uogólnienia.

Interwencja: pembrolizumab.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: wykluczano opisy przypadku i serii przypadków.

Inne: badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.

6.2. Opis badań włączonych do opracowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania:

- KEYNOTE-045 – randomizowane badanie kliniczne III fazy: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego (miedniczki nerkowej, moczowodu, cewki moczowej, pęcherza moczowego) w porównaniu do chemioterapii opartej na związkach platyny,
- KEYNOTE-052 – jednoramiennie 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, moczowodu), u których nie można zastosować cisplatyny,
- KEYNOTE-012 – jednoramiennie 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)
- *Yasuoka 2019* – retrospektywne badanie skuteczności praktycznej zastosowania pembrolizumabu w przerzutowym raku urotelialnym po leczeniu terapią opartą na związkach platyny.

Wskazanie zawarte w zleceniu MZ: „rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9)” jest szersze niż sytuacja pacjenta, którego dotyczy wniosek (stan po niepowodzeniu terapii schematami chemioterapii zawierającymi związku platyny). W związku z brzmieniem zlecenia wyszukiwanie oraz włączone badania obejmują szerszą populację, niż, np. włączono badanie KEYNOTE-052, które dotyczy osób, u których terapią oparta na związkach platyny nie może być zastosowana oraz badanie KEYNOTE-012, w którym pembrolizumab był stosowany bez względu na liczbę wcześniejszych terapii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań skuteczności klinicznej włączonych do opracowania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-012 (Plimack 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • Jednoramiennie badanie kliniczne fazy Ib, • liczba ośrodków: 8 szpitali (USA i Izrael), • interwencja: 10 mg/kg PEM podawanego dożylnie co 2 tyg., aż do progresji choroby, nietolerancji działań niepożądanych, obecności choroby współistniejącej wykluczającej dalsze leczenie lub do zakończenia 24-miesięcznego okresu obserwacji, • okres obserwacji: 24 miesiące, • hipoteza badawcza: nd. 	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzona diagnoza lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej), • obecność mierzalnej choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1), • stan sprawności według ECOG: 0-1, • co najmniej 1% ekspresji PD-L1 w guzie, • brak limitu liczby wcześniejszych terapii. <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> • 33 os. (z czego: 33 osoby włączone do analizy bezpieczeństwa, a 27 osób włączonych do analizy aktywności pembrolizumabu). 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo, • tolerowanie, • ogólna odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą lub częściową w odniesieniu do kryteriów RECIST wersja 1.1, ocenianą centralnie, przez „zasłepionego” oceniającego). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza, • przeżycie wolne od progresji choroby, • przeżycie całkowite, • czas trwania odpowiedzi na leczenie.
KEYNOTE-052 (Balar 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck & Co, Kenilworth, NJ, USA	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • jednoramiennie badanie II fazy, • mediana okresu obserwacji: 5 m-cy • mediana czasu leczenia: 3 m-ce (zakres: 0,03-16) • hipoteza badawcza: nd. • interwencja: PEM –200 mg co 3 tyg. dożylnie. 	<u>Kryteria włączenia (wybrane) m.in. pacjenci:</u> <ul style="list-style-type: none"> • > 18 r. ż. z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym lokalnie zaawansowanym i nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej), 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź (obR) na leczenie u pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1, definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź (zdefiniowaną przez RECIST, wersja 1.1), zgodnie z oceną niezależnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • nie kwalifikujący się do terapii opartej na CIS • nie otrzymujący wcześniej systemowej chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby (okołooperacyjna chemioterapia oparta na platynie z nawrotem choroby > 12 m-cy od zakończenia była dozwolona) • ze stanem sprawności w skali ECOG w zakresie 0-2 <p><u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie 370 pacjentów</p>	<p>centralnego przeglądu radiologicznego.</p> <p><i>Drugorzędowe (wybrane):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi (wg RECIST wersja 1.1.) • przeżycie całkowite (OS) – czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny • przeżycie całkowite bez progresji (PFS) (wg RECIST wersja 1.1.) – czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanego postępu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej <p>bezpieczeństwo i tolerancja</p>

Opis charakterystyki badania KEYNOTE-045 (*Bellmunt 2017, Vaughn 2018, Fradet 2019*) znajduje się w AWA nr OT.4331.31.2019 na str. 23-24.

6.2.1. Ograniczenia

Wszystkie z badań włączonych do niniejszego opracowania dotyczą raka urotelialnego ogółem, a nie wyłącznie raka urotelialnego pęcherza moczowego.

Badanie *Yasuoka 2019* zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej (Japonia).

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

❖ badanie KEYNOTE-045

Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-045 zostały opisane w AWA nr OT.4331.31.2019 na str. 27-32.

❖ badanie KEYNOTE-052

Ogółem (dot. całej populacji, tj. 370 pacjentów):

- 89 (24%) pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź (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 (ang. *stable disease*),
- 156 (42%) pacjentów miało progresję choroby,
- 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).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obiektywnej odpowiedzi guza na PEM zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (wersja 1.1) dla całej populacji, tj. 370 pacjentów.

Tabela 8. Wyniki badania KEYNOTE-052

Punkt końcowy	Liczba pacjentów (n/N)	Odsetek pacjentów (%) [95%CI]
obR	89/370	24 [20-29]
CR	17/370	5 [3-7]
PR	72/370	19 [16-24]
Stabilna choroba	84/370	23 [19-27]
Progresja choroby	156/370	42 [37-47]
Brak oceny	31/370	8 [6-12]
Nieemożliwe do oceny	10/370	3 [1-5]

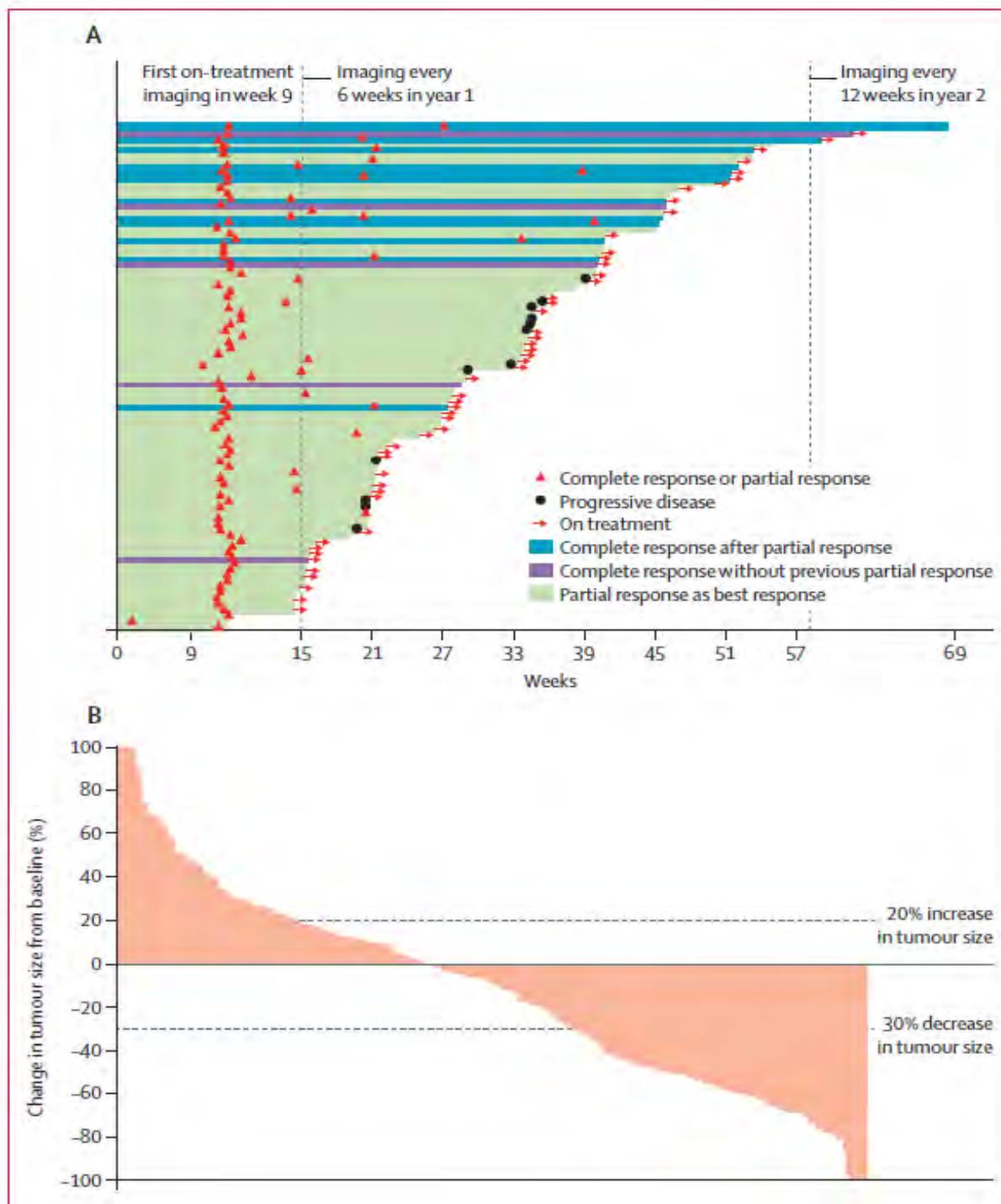
Skróty:
CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); obR – odpowiedź obiektywna (ang. *objective response*); PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)

24% pacjentów (tj. 89 osób z 370) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie PEM, 17 z tych 89 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 72 częściową odpowiedź na leczenie pembrolizumabem.

Ponadto, z treści publikacji wynika, że mediana 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).

Szczegóły przedstawia wykres poniżej.



Ryc. 1. Centralna oceniona odpowiedź guza na leczeniu PEM zgodnie kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (wersja 1.1). A) Ekspozycja na leczenie i czas trwania odpowiedzi u pacjentów uzyskujących PR lub CR (n=89). (B) Najlepsza zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w docelowych zmianach chorobowych (n=331). Uwzględniono pacjentów, którzy mieli mierzalną chorobę na początku i co najmniej jedną kontrolę po rozpoczęciu badania.

Z treści badania KEYNOTE-052 wynika, że od momentu odcięcia danych (01.09.2016 r.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została jeszcze osiągnięta (95%CI: 9 m-cy; nie osiągnięto). Ponadto, 74 (83%) z 89 odpowiedzi na leczenie trwało od momentu odcięcia danych, a 78% (95%CI: 63-87) odpowiedzi na leczenie trwało co najmniej 6 m-cy.

❖ badanie KEYNOTE-012

Trzydziestu z 33 pacjentów miało raka urotelialnego (91%). W publikacji nie wskazano ilu było pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego. Większość pacjentów, 25 osób (76%) otrzymało co najmniej jedną terapię lokalnie zaawansowanego / przerzutowego raka urotelialnego, przed włączeniem do badania. Pozostałych 8 osób otrzymało terapię opartą na związkach platyny (jako leczenie adjuwantowe / neoadjuwantowe), jednak odnotowano u nich progresję choroby przed upływem 12 miesięcy.

Mediana przyjmowania przez pacjentów pembrolizumabu wyniosła 71 dni (zakres: 1-708 dni; odstęp międzykwartylowy: 16-108 dni).

Ogólna odpowiedź na leczenie

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 ($p=0,0147$). Trzech 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, natomiast u 14 z 27 pacjentów (52% [95%CI: 32; 71]) stwierdzono 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.

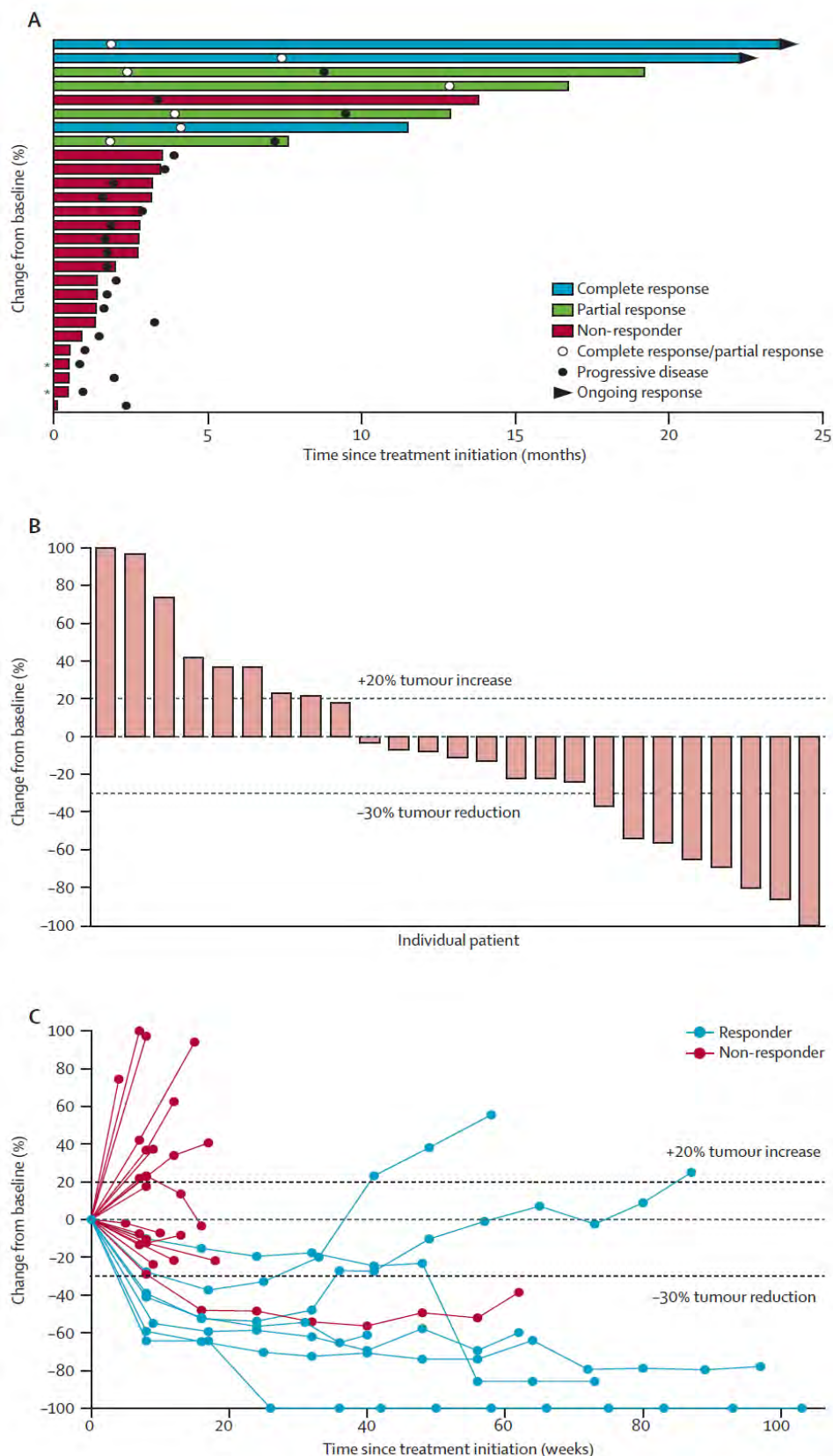
Czterech pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie oraz jeden pacjent, który osiągnął całkowitą odpowiedź zakończyło leczenie. Czterech pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź przerwało leczenie z powodu progresji choroby. Jeden pacjent, który osiągnął całkowitą odpowiedź przerwał 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 jedno z pacjentów, który ukończył już 24-miesięczny okres obserwacji w trakcie trwania odpowiedzi całkowitej.

Wielkość guza

Przeprowadzono analizę *post-hoc* masy guza. U 16 z 25 pacjentów (64%) dla, których były dostępne dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, odnotowano zmniejszenie się masy guza. U 8 osób była to redukcja większa niż 30%. Nie odnotowano przypadków pseudoprogresji.

Szczegóły przedstawione na rycinie poniżej.

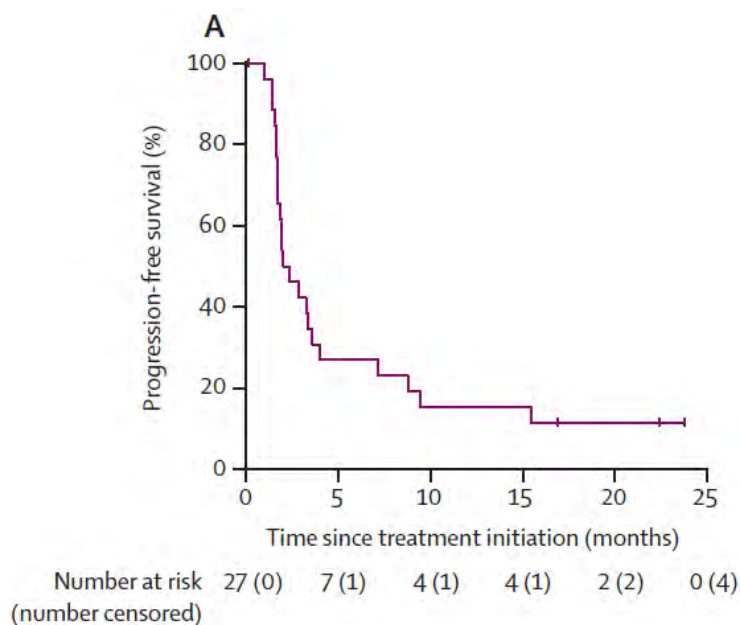


Ryc. 2. Odpowiedź w zakresie masy guza wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) – u 2 pacjentów odnotowano progresję jeszcze przed pierwszą oceną radiograficzną: (A) Ekspozycja na leczenie i czas trwania odpowiedzi (N=27). (B) Największa procentowa zmiana w wielkości guza od początku trwania badania (N=25). (C) Zmiana wielkości guza w czasie (N=25).

Przeżycie wolne od progresji choroby

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].

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

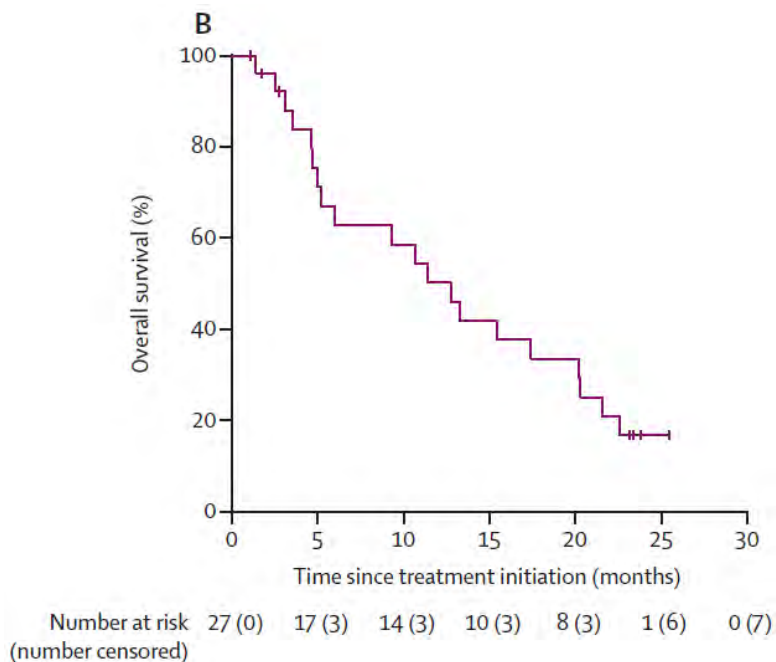


Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby

Przeżycie całkowite

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].

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Ryc. 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna stosowania pembrolizumabu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym (m.in. pęcherza moczowego) została opisana w badaniu *Yasuoka 2019*.

W celu identyfikacji danych dotyczących stosowania pembrolizumabu (w drugiej lub kolejnej linii leczenia) wśród pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po uprzedniej terapii opartej na związkach platyny przeprowadzono przegląd medycznej bazy danych z jednego ośrodka z okresu styczeń-październik 2018 roku.

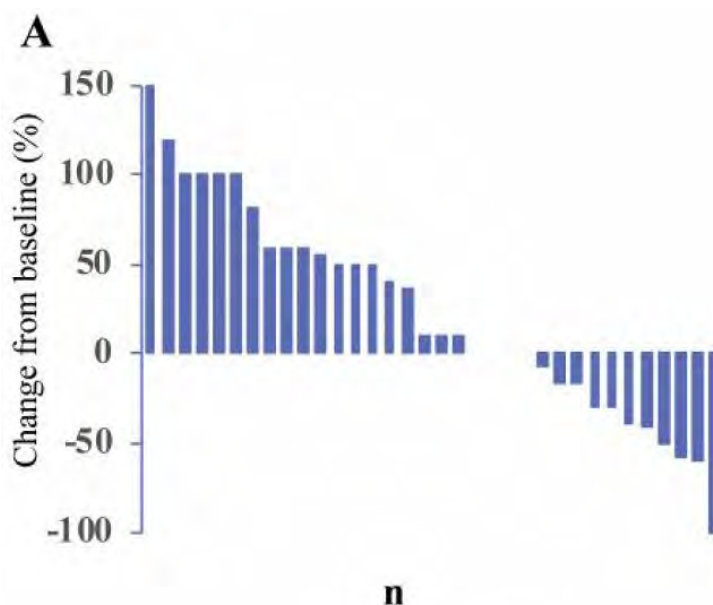
Pembrolizumab był podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie. Zbierano informacje takie jak: wyniki badania fizykalnego pacjenta, status wg ECOG, wyniki badań sprzed wdrożenia leczenia, jak i zbierane podczas leczenia pembrolizumabem. Odpowiedź na leczenie była obiektywnie oceniana na podstawie wyników tomografii komputerowej wykonywanej co 2-3 miesiące oraz kryteriów RECIST (wersja 1.1).

Do badania włączono 40 kolejnych pacjentów, u których zdiagnozowano przerzutowego raka urotelialnego oraz rozpoczęto terapię pembrolizumabem po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny. Dwudziestu jeden (52,5%) oraz 19 pacjentów (47,5%) miało raka urotelialnego odpowiednio pęcherza moczowego i górnych dróg moczowych. Dla 15 osób (37,5%) oraz 25 (62,5%) spośród tych pacjentów, odpowiednio, pembrolizumab był drugą i trzecią lub kolejną linią leczenia.

Mediana okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 1,4; 12,3 miesiąca).

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.

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

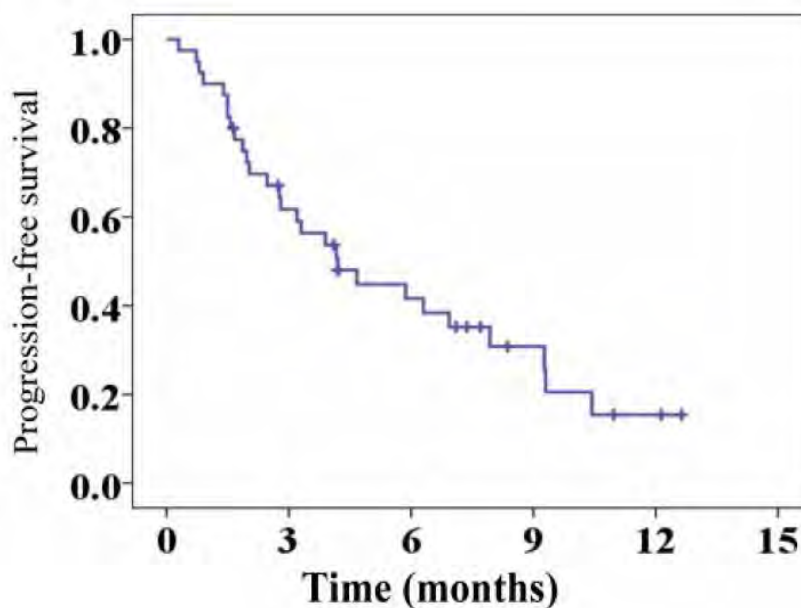


Ryc. 5. Wykres wodospadowy odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem

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%.

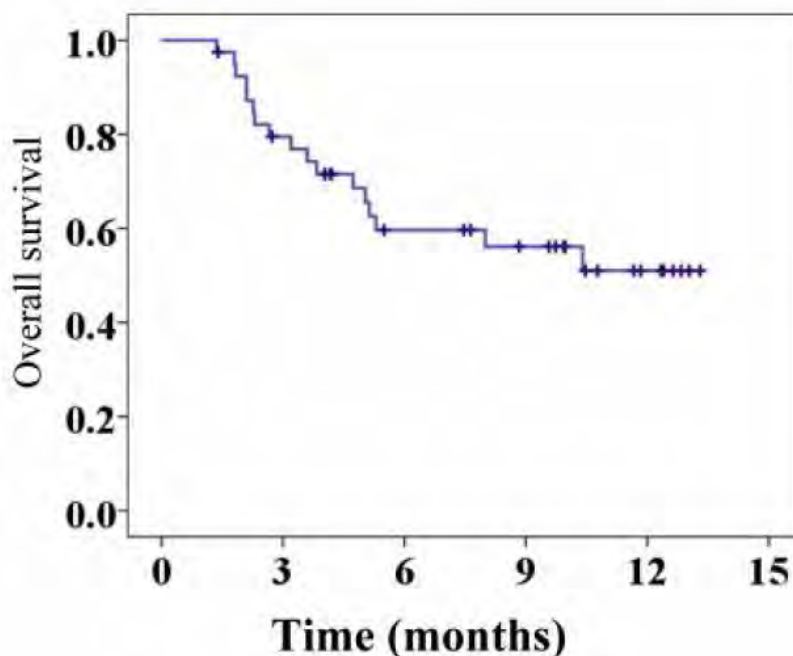
Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

B

Ryc. 6. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby

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

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

C

Ryc. 7. Krzywa przeżycia całkowitego

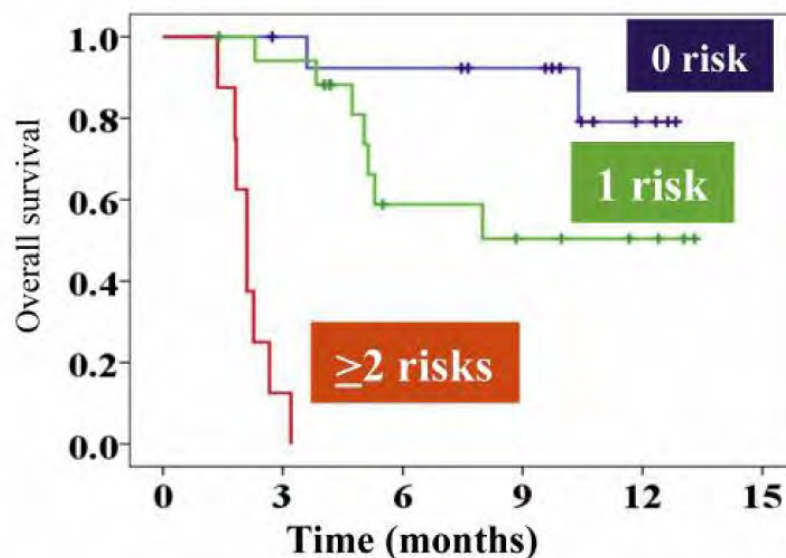
W publikacji próbowano również zidentyfikować czynniki ryzyka predysponujące do krótszego przeżycia całkowitego wśród pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem w drugiej lub kolejnej linii leczenia. Po przeprowadzeniu analizy wielowymiarowej wskazano, że czynnikami predysponującymi do krótszego przeżycia całkowitego są: przerzuty do wątroby, gorszy stan sprawności oraz podwyższony poziom CRP. W dalszej części badania wykorzystano tę wiedzę do modelowania przeżycia całkowitego w grupach

podzielonych na obecność bądź brak wytypowanych czynników ryzyka (grupa bez żadnego z 3 wytypowanych czynników ryzyka – 14 os., grupa z 1 z 3 wytypowanych czynników ryzyka – 18 os. oraz grupa z co najmniej 2 wytypowanymi czynnikami ryzyka – 8 osób). Mediana przeżycia całkowitego w grupie bez czynników ryzyka nie została osiągnięta, w grupie z 1 czynnikiem ryzyka wyniosła 8,0 miesiąca, natomiast w grupie z co najmniej 2 czynnikami ryzyka wyniosła 2,1 miesiąca.

W grupie bez czynników ryzyka, 6- oraz 12-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 92% i 79%. W grupie z 1 czynnikiem ryzyka wyniosło ono odpowiednio 59% i 50%, natomiast w grupie z co najmniej 2 czynnikami ryzyka wyniosło ono odpowiednio 13% i 0%. W przedstawionym modelu prognostycznym krzywe przeżycia całkowitego wszystkich trzech grup były od siebie wyraźnie odseparowane ($p < 0,001$).

Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

D



Ryc. 8. Model prognostyczny uwzględniający czynniki ryzyka predysponujące do krótszego przeżycia całkowitego wyłonione w analizie przeprowadzonej przez autorów badania *Yasuoka 2019*

Opinia eksperta

W opinii jaką przekazała pani dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego) odniosła się do wyników badań KEYNOTE-012, KEYNOTE-045 oraz KEYNOTE-052. Pani Doktor wskazała m.in., że:

- badanie KEYNOTE-012:
 - ✓ ORR wyniósł 27%,
 - ✓ u 11% osiągnięto całkowitą odpowiedź,
 - ✓ wykazano korzystne bezpieczeństwo terapii,
- badanie KEYNOTE-045:
 - ✓ mediana OS w grupie otrzymującej PEM wyniosła 10,3 miesiąca w porównaniu do 7,4 miesiąca w grupie chemioterapii (HR=0,73 [95%CI: 0,59; 0,91], $p=0,002$),
 - ✓ oszacowany OS po 12 miesiącach wyniósł 43,9% pacjentów w grupie PEM w porównaniu do 30,7% pacjentów w grupie chemioterapii,
 - ✓ korzyść z leczenia PEM w porównaniu do chemioterapii wykazano u pacjentów z guzem PD-L1 CPS>10% z medianą OS wynoszącą 8,0 miesięcy w grupie PEM w porównaniu do 5,2 miesięcy w grupie chemioterapii (HR=0,57 [95%CI: 0,37; 0,88], $p=0,005$),
 - ✓ czas trwania odpowiedzi był znacznie dłuższy w przypadku PEM,

- ✓ mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie PEM, a w grupie chemioterapii wyniosła 4,3 miesiąca,
- ✓ po dodatkowej obserwacji korzyść przeżycia w grupie PEM w porównaniu z chemioterapią uległa dalszej poprawie (HR=0,70 [95%CI: 0,57; 0,85]) – przy medianie obserwacji wynoszącej 2 lata,
- ✓ ORR wyniósł 21,1%,
- ✓ przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 2,1 miesiąca,
- badanie KEYNOTE-052:
 - ✓ mediana OS nie została osiągnięta,
 - ✓ estymowane 6-miesięczne przeżycie wyniosło 67%,
 - ✓ ORR wyniósł 29%,
 - ✓ przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 2 miesiące,
- zamieszczono dane z ChPL Keytruda dotyczące odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z rakiem urotelialnym w badaniu KEYNOTE-045.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Dane dotyczące

❖ badanie KEYNOTE-045

Wyniki bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-045 zostały opisane w AWA nr OT.4331.31.2019 na str. 32-35.

❖ badanie KEYNOTE-052

W badaniu KEYNOTE-052 wskazano, że 229 (69%) z 370 pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane, które występowały w stopniu 1-2 najczęściej (tj. u co najmniej 5 pacjentów) oraz najcięższe zdarzenia niepożądane, tj. w stopniu 4 i 5.

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – badanie KEYNOTE-052

Zdarzenia niepożądane	Stopień 1-2*	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
	n (%)			
Dowolne zdarzenie niepożądane	171 (46)	52 (14)	5 (1)	1 (<1)
Zmęczenie	54 (15)	8 (2)	0	0
Świąd	51 (14)	1 (<1)	0	0
Wysypka	35 (9)	1 (<1)	0	0
Zmniejszenie apetytu	29 (8)	1 (<1)	1 (<1)	0
Biegunka	26 (7)	2 (1)	0	0
Mdłości	27 (7)	1 (<1)	0	0
Oslabienie	13 (4)	2 (1)	1 (<1)	0
Gorączka	13 (4)	1 (<1)	0	0
Podwyższony poziom AST	10 (3)	3 (1)	0	0
Podwyższony poziom ALT	8 (2)	3 (1)	0	0
Wysypka grudkowo-plamkowa	9 (2)	1 (<1)	0	0
Bóle stawów	8 (2)	1 (<1)	0	0
Anemia	7 (2)	1 (<1)	0	0
Zapalenie jelita grubego	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	0
Podwyższony poziom kreatyniny	6 (2)	1 (<1)	0	0
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0	0	2 (1)	0
Ostra niewydolność nerek	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Zapalenie mięśni	0	0	0	1 (<1)
Zapalenie mięśnia sercowego	0	0	1 (<1)	0

*zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów ze wszystkich u których wystąpiły, tj. z 229/370.

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 oraz 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 i 1 z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (zapalenie mięśni).

❖ badanie 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 rhabdomiolizją 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 rhabdomyolizę, 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 rhabdomyoliza 3. stopnia ciężkości).

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

❖ badanie 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.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane związane z podawaniem pembrolizumabu

Zdarzenie niepożądane (ZN)	1.-2. stopień ciężkości	3.-5. stopień ciężkości
Liczba pacjentów, u których odnotowano ZN	15 (37,5%)	4 (10%)
Wysypka	8 (20 %)	0
Niedoczynność tarczycy	4 (10 %)	0
Niewydolność nadnerczy	1 (2,5 %)	2 (5 %)
Zaburzenia czynności wątroby	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Śródmiąższowe zapalenie płuc	2 (5 %)	0
Biegunka	1 (2,5 %)	0
Zaburzenia smaku	1 (2,5 %)	0
Zespół hemofagocytowy	0	1 (2,5 %)

Spośród 5 pacjentów, którzy doświadczyli poważnych zdarzeń niepożądanych jeden pacjent zmarł w związku z zespołem hemofagocytowym. Pacjent też miał polimialgię reumatyczną, która była leczona prednizolonem w dawce 5 mg. Decyzja o rozpoczęciu terapii została podjęta po 11 cyklach chemioterapii opartej o związki platyny. Po pierwszym podaniu pembrolizumabu pacjent narzekał na zmęczenie oraz sztywność stawów, co zostało rozpoznane jako zaostrzenie polimialgii reumatycznej. Dawka prednizolonu została zwiększona z 5 do 15 mg i skutkowała subiektywną poprawą objawów. Nie mniej jednak po dwóch miesiącach podawania pembrolizumabu odnotowano spadek płytek krwi, bez jakichkolwiek innych objawów (stan sprawności wg ECOG=0). Pacjent został pilnie przyjęty do szpitala na oddział hematologii gdzie wykonano biopsję szpiku kostnego i postawiono diagnozę zespołu hemofagocytowego. Wdrożono leczenie składające się z bolusu sterydów (1000 mg podane w ciągu 3 dni), immunoglobulin podawanych dożylnie, cyklosporyny oraz plazmaferezy. Pomimo leczenia stan pacjenta nie poprawił się i pacjent zmarł na niewydolność wielonarządową w 13 dniu hospitalizacji. W tym przypadku rozważa się kwalifikację zdarzenia niepożądanego jako zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym związane z podawaniem pembrolizumabu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda (ChPL Keytruda).

Tabela 11. Działania niepożądane występujące bardzo często i często podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii (na podstawie ChPL Keytruda)

Pembrolizumab w monoterapii		
	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Trombocytopenia, limfopenia
Zaburzenia układu immunolog.	Często	Reakcja związana z infuzją dożylną [^]
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^{^^}
	Często	Nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia
	Często	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	Suchość oczu
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia rytmu serca* (w tym migotanie przedsionków)
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
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka [§] , świąd ^{§§}
	Często	Ciężkie reakcje skórne ^{§§§} , rumień, suchość skóry, bielactwo ^{§§§§} , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe [#] , ból stawów
	Często	Bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{###} , zapalenie stawów ^{####}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie, astenia, obrzęk ^{####} , gorączka
	Często	Objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

[^] reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin);

^{^^} niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty);

* na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii;

** zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc);

*** ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu);

**** zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego);

§ wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)

§§ świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych)

§§§ ciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, wysypka złuszczająca, pęcherzyca, martwica skóry, wykwyty skórne wynikające z toksyczności oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, żółtaczką, pemfigoid, świąd, świąd uogólniony, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa oraz zmiany skórne);

§§§§ bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek);

bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi);

zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza);

zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy);

obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

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.

Komunikaty i ostrzeżenia

Dnia 13.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) na stronach internetowych instytucji takich jak: URPL, EMA i FDA.

Analitycy Agencji nie odnaleźli nowszych komunikatów niż te opisane w analizie weryfikacyjnej dot. leku Keytruda (szczegółowy opis w AWA nr OT.4331.31.2019 str. 40-41).

1. ▼ Keytruda podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2015 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do analizy: 985 pacjentów (w tym 272 z gr. chemioterapii z badania KEYNOTE-045).
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 44 os. (liczba zgonów związana ze zdarzeniami niepożądanymi)

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest zarejestrowany do stosowania, m.in.:

- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego:
 - ✓ miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
 - ✓ 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 .

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).

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, dr. n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej, (woj. mazowieckie): „w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych analiza ryzyka do korzyści akceptowalna”.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (10 fiolek)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 105) produkt leczniczy Keytruda jest refundowany w 2 programach lekowych:

- B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34),
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Cena hurtowa brutto (CHB) leku Keytruda wynosi odpowiednio:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporz. roztw. do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml – 16 899,53 zł,
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporz. roztw. do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiolka – 8 449,76 zł,

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z opinią eksperta, dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego): „W tym przypadku możliwe jest leczenie objawowe i wspomagające zmniejszające objawy choroby”.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, ewentualnym komparatorem dla pembrolizumabu w ocenianej sytuacji klinicznej mógłby być niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) lub atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Tabela 12. Koszty stosowania produktu leczniczego Keytruda, Opdivo i Tecentriq – obliczenia własne

Lek	Keytruda (pembrolizumab) ###			Opdivo (niwolumab) ###		Tecentriq (atezolizumab) ###	
	koncentrat – fiolka 4 ml, 25 mg/ml			koncentrat – fiolka 4 ml, 10 mg/ml		Koncentrat – 1200 mg/20 ml	
Źródło ceny	Cena brutto wg danych z wniosku	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL **,#	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL **,#	CHB z Obwieszczenia MZ**	Komunikat DGL **,#
Cena za opakowanie [zł]	██████████	16 899,53	6 930,73	2 683,32	1 609,99	21 749,98	1,08
Ilość subst. czynnej	100 mg			40 mg		1200 mg	
Cena za mg subst. czynnej [zł]	██████████	169,00	69,31	67,08	40,25	18,12	0,001
Ilość subst. czynnej na 3 mies. terapii*	1 000 mg (10 fiolek)			1 680 mg (42 fiołki)		5 880 / 6 720 (4,9 fiołki / 5,6 fiołki)###	
Koszt leczenia 3 mies. [zł]	██████████	168 995,30	69 307,32	112 699,44	67 619,48	106 574,90 / 121 799,89###	5,28 / 6,04###

* dawkowanie pembrolizumabu zgodnie z ChPL Keytruda wynosi 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg co 6 tyg. (w obu przypadkach liczba podanych mg w danej jednostce czasu jest taka sama). Pomimo, że we wniosku RDTL w rubryce sposób dawkowania wpisano „200 mg i.v. co 14 dni” uznano, że dawkowanie ma wynosić 200 mg co 3 tyg. (ilość fiolek na jaką opiewa wniosek, tzn. 10 fiolek, odpowiada dawkowaniu zgodnemu z ChPL Keytruda); dawkowanie niwolumabu zgodne z ChPL Opdivo: 240 mg co 2 tyg. (dawkowanie zalecane w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego); dawkowanie atezolizumabu zgodne z ChPL Tecentriq: 840 mg co 2 tyg. lub 1680 mg co 4 tyg.

** obliczenia własne

komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia (jest to ostatni komunikat DGL, w którym oprócz wartości refundacji podano również ilość zrefundowanych opakowań leków)

w zależności od przyjętego dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

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

Przy założeniu dawkowania niwolumabu w monoterapii zgodnie z ChPL Opdivo i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 112 699,44 zł dla opakowania koncentratu w fiolce 4 ml, 25 mg/ml. W przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 67 619,48 zł. (dla uproszczenia przedstawiono wyniki jedynie dla opakowania 4 ml leku Opdivo).

Przy założeniu dawkowania atezolizumabu zgodnie z ChPL Tecentriq i przyjęciu ceny leku z Obwieszczenia MZ, koszt leku na 3. miesiące terapii oszacowano na 106 574,90 / 121 799,89 zł, natomiast w przypadku uwzględnienia ceny z komunikatu DGL, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie 5,28 / 6,04 zł.

Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem to [REDACTED] wg ceny zaczerpniętej z wniosku, 168 995,30 zł wg ceny z obowiązującego Obwieszczenia MZ oraz 69 307,32 zł wg ceny skalkulowanej w oparciu o komunikat DGL.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zdaniem dr. n med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dla woj. mazowieckiego) przewidywana liczebność populacji docelowej będzie wynosiła „około 300 chorych rocznie (...)”.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 300 osób.

Koszt jednego opakowania leku Keytruda (pembrolizumab) wynosi [redacted] brutto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją terapii (3 cykle leczenia) produktem Keytruda (pembrolizumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 300 osób, wydatki płatnika publicznego na terapię lekiem Keytruda będą wynosić w zależności od źródła ceny od około 83 mln zł do około 203 mln zł brutto w horyzoncie rocznym, wydatki na terapię lekiem Opdivo od około 81 mln zł do około 135 mln zł brutto w horyzoncie rocznym, natomiast wydatki na terapię lekiem Tecentriq od około 6 tys. zł do około 146 mln zł brutto w horyzoncie rocznym.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wpływ na wydatki NFZ terapii lekiem Keytruda, Opdivo i Tecentriq dla populacji docelowej

Dane kosztowe	Keytruda (pembrolizumab) ##			Opdivo (niwolumab) ##		Tecentriq (atezolizumab) ##	
	Koszt wg zlecenia MZ [zł]	Koszt wg ceny z Obw. MZ [zł]	Koszt wg ceny z kom. DGL# (VI 2019 r.) [zł]	Koszt wg ceny z Obw. MZ [zł]	Koszt wg ceny z kom. DGL# (VI 2019 r.) [zł]	Koszt wg ceny z Obw. MZ [zł]	Koszt wg ceny z kom. DGL# (VI 2019 r.) [zł]
300 pacjentów populacji docelowej							
Koszt 3-mies. terapii	[redacted]	50 698 590	20 792 195	33 809 832	20 285 843	31 972 471 / 36 539 966	1 585 / 1 812
Koszt rocznej terapii	[redacted]	202 794 360	83 168 781	135 239 328	81 143 371	127 889 882 / 146 159 866	6 341 / 7 247
<p># komunikat DGL z 28.06.2019 r., dotyczy wartości refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia (jest to ostatni komunikat DGL, w którym oprócz wartości refundacji podano również ilość zrefundowanych opakowań leków)</p> <p>## należy zauważyć, że koszty przedstawione na podstawie komunikatów DGL zawierają najprawdopodobniej RSS dla danego leku finansowanego ze środków</p>							

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- National Comprehensive Cancer Network, (<http://www.nccn.org>)
- 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/>)
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ❖ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
 - ❖ European Association of Urology (EAU).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.01.2020 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2017 r., tj od daty pierwszej rejestracji leku.

W przypadku polskich rekomendacji PTOK najbardziej aktualne wytyczne pochodzą z 2013 r. i zostały one opisane w AWA OT.4331.31.2019 str. 17-18. Wobec powyższego odstąpiono od prezentacji ww. wytycznych w niniejszym opracowaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2018 (aktualizacja 2019) (EUROPA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza moczowego oraz raka pęcherza moczowego z przerzutami.</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowo (siła rekomendacji: silna): MVAC ± G-CSF lub GEM (GC)± G-CSF lub wysokie dawki MVAC + G-CSF/PCG • Opcjonalnie: schematy oparte o KAR • Leczenie CIS nieodpowiednie: MCAVI lub KAR (siła rekomendacji: słaba) + GEM lub WNF + GEM lub WNF + KAR (siła rekomendacji: słaba) lub PEM (siła rekomendacji: silna) lub ATZ (siła rekomendacji: silna) <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót po 6-12 mies.: powtórzenie I linii (jeżeli nawrót po 6-12 mies.) • Po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny: PEM (siła rekomendacji: silna) 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 (siła rekomendacji: słaba) <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m. in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/.</i></p>
NCCN 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka pęcherza moczowego.</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowo (kategoria 1): CIS + GEM lub ddMVAC • Leczenie CIS nieodpowiednie: GEM + KAR lub ATZ** lub PEM*, alternatywnie GEM w monoterapii lub GEM+PAK lub IFS+DOX +GEM** <p>II linia:</p> <p>Po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowany (kategoria 1): PEM • Alternatywne preferowane: ATZ, NIV, AVE, DRV, ERD • Inne rekomendowane: PAK lub docetaksel, GEM • Inne przydatne w szczególnych okolicznościach w oparciu o wcześniejszą terapię: IFS, DOX, GEM, GEM+PAK, GEM+CIS, ddMVAC+czynnik wzrostu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	Siła rekomendacji i jakość dowodów: Wszystkie rekomendacje mają kategorię dowodów 2A chyba, że wskazano inaczej. Poniżej przedstawiono szczegółowo wszystkie kategorie dowodów.										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
Kategoria dowodów	Definicja										
Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.										
	<p>* tylko dla pacjentów, u których uzyskano dodatni wyn k badania na obecność białka PD-L1 lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę, niezależnie od ekspresji PD-L1</p> <p>** u pacjentów z dobrą czynnością nerek i dobrym stanem ogólnym (good PS)</p> <p><i>Skróty:</i></p> <p>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; PCG – schemat: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina; EAU - European Association of Urology;; NCCN - National Comprehensive Cancer Network</p>										

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 zw. 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 metotreksat 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 / gemcytabiny z paklitakselem / ifosfamidu 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.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 15. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Interwencja	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. mazowieckie)
Interwencje stosowane obecnie	„W tym przypadku możliwe jest leczenie objawowe i wspomagające zmniejszające objawy choroby”.
Interwencje najtańsze	„W tym przypadku możliwe jest leczenie objawowe i wspomagające zmniejszające objawy choroby”.
Interwencje najskuteczniejsze	Pani doktor zamieściła w tym miejscu wyniki z trzech badań dotyczących pembrolizumabu (KEYNOTE-012, KEYNOTE-045 oraz KEYNOTE-052).
Interwencje rekomendowane	„j/w”.

W związku z charakterem wniosku (ratunkowy dostęp do terapii lekowej) jako możliwy komparator wykluczono schematy zawierające refundowane substancje czynne. Ponadto, jako możliwy komparator wykluczono durwalumab i awelumab (brak zarejestrowania aktualnie ocenianego wskazania) oraz edafitinib (brak dopuszczenia do obrotu w Polsce – brak rejestracji EMA). Tak, więc w niniejszym opracowaniu przyjęto, że:

- w przypadku osób, u których nie można zastosować chemioterapii opartej o związki platyny komparatorem będzie **atezolizumab**,
- w przypadku osób, po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny komparatorem będzie **atezolizumab i niwolumab** (obie substancje czynne są zarejestrowane w ocenianym wskazaniu – produkt leczniczy Tecentriq i Opdivo, są dopuszczone do obrotu na terenie Polski, a dodatkowo są lekami refundowanymi ze środków publicznych, jednak trzeba podkreślić, że są to wskazania odmienne od ocenianego).

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) jest zarejestrowany m. in. w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. Był oceniany w Agencji we wskazaniu szerszym względem wskazania wnioskowanego (AWA nr OT.4331.2.2018, wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny). Wniosek otrzymał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości (*Stanowisko RP nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r.*) oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji (*Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r.*).

Produkt leczniczy Tecentriq (atezolizumab) jest zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym: po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$. Nie był oceniany w Agencji w ocenianym wskazaniu / wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Dane dotyczące skuteczności niwolumabu na podstawie ChPL Opdivo

Badanie fazy 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209275)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 2., prowadzonym metodą otwartej próby w pojedynczej grupie (CA209275).

Badaniem objęto pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat), u których zaobserwowano progresję choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w leczeniu nowotworu zaawansowanego lub z przerzutami, lub pacjentów z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy od neoadjuwantowej bądź adiuwantowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Do badania włączono pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sprawności ECOG, niezależnie od statusu PD-L1. Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badania. Z badania wyłączeni byli pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby.

Do oceny skuteczności kwalifikowało się 270 pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podawany dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i poddani obserwacji co najmniej przez 8,3 miesiąca. Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane. Pierwsze oceny guza wykonywano 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i następnie co 8 tygodni do tygodnia 48., a potem co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia, w zależności od tego, które zdarzenie miało miejsce później. Ocenę guza kontynuowano po przerwaniu leczenia u pacjentów, którzy przegrali leczenie z innych powodów niż progresja choroby. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 dopuszczano, jeśli pacjent odnosił korzyści kliniczne, nie występowała u niego szybka progresja choroby, a badany produkt był tolerowany zgodnie z oceną badacza. Pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był ORR określany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central review, BICR). Dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi, PFS i OS.

Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres: 38–90 lat); 55% pacjentów miało ≥ 65 lat, a 14% miało ≥ 75 lat. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy białej (86%) oraz mężczyźni (78%). Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (54%) lub 1 (46%).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki skuteczności (CA209275)[#]

	niwolumab (n = 270)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	54 (20,0%) (15,4; 25,3)
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (3,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	46 (17,0%)
Stabilizacja choroby (SD)	60 (22,2%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi ^b Miesiące (zakres)	10,4 (1,9 [*] -12,0 [*])
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi Miesiące (zakres)	1,9 (1,6; 7,2)
Czas przeżycia bez progresji	
Zdarzenia (%)	216 (80%)
Mediana (95% CI) miesiące	2,0 (1,9; 2,6)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	26,1 (20,9; 31,5)
Całkowite przeżycie ^c	
Zdarzenia (%)	154 (57%)
Mediana (95% CI) miesiące	8,6 (6,05; 11,27)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	41,0 (34,8; 47,1)

Poziom ekspresji PD-L1 na komórkach guza

	< 1%	≥ 1%
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (95% CI)	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Mediana czasu trwania odpowiedzi Miesiące (zakres)	10,4 (3,7; 12,0 [*])	Nieosiągnięta (1,9 [*] ; 12,0 [*])
Czas przeżycia bez progresji		
Mediana (95% CI) miesiące	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Wartość (95% CI) w 6 miesiącu	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Całkowite przeżycie		
Mediana (95% CI) miesiące	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Wartość (95% CI) w 12 miesiącu	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

^a... oznacza obserwacje cenzorowane.

^{*} mediana czasu obserwacji: 11,5 miesiąca

[#] Dane niestabilne ze względu na ograniczony czas trwania odpowiedzi.

^c w tym 4 zgony związane z lekiem: 1 zapalenie płuc, 1 ostra niewydolność oddechowa, 1 niewydolność oddechowa i 1 niewydolność układu krążenia.

NE = nieoznaczalne

Wyniki analiz eksploracyjnych przeprowadzonych post hoc wskazują, że u pacjentów z małą (np. <1%) lub bez ekspresji PD-L1 na komórkach guza inne cechy pacjentów (np. przerzuty do wątroby, przerzuty do narządów trzewnych, wyjściowe stężenie hemoglobiny <10 g/dl oraz stan sprawności w skali ECOG=1) mogą wpływać na wyniki kliniczne.

Badanie fazy 1. i 2. prowadzone metodą otwartej próby (CA209032)

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 wyniósł 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 wyniosły 69,2% (CI: 57,7; 78,2) w 6 miesiącu i 45,6% (CI: 34,2; 56,3) w 12 miesiącu.

Dane dotyczące skuteczności atezolizumabu na podstawie ChPL Tecentriq

IMvigor211 (GO29294): Randomizowane badanie z udziałem uprzednio leczonych chemioterapią pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC

Przeprowadzono otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy (IMvigor211) 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 UC, u których doszło do progresji choroby podczas lub po zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie; czynnymi lub zależnymi od kortykosteroidów przerzutami do mózgu; pacjentów, którzy otrzymali żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 28 dni przed włączeniem do badania; pacjentów po podaniu systemowych leków stymulujących układ immunologiczny w okresie 4 tygodni lub systemowych immunosupresyjnych produktów leczniczych w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania. Oceny guza dokonywano co 9 tygodni podczas pierwszych 54 tygodni, a następnie co 12 tygodni. Tkanki nowotworu oceniano prospektywnie pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego naciekających guz (IC), a wyniki były wykorzystane do określenia podgrup ekspresji PD-L1 dla przeprowadzenia opisanych niżej analiz.

Do badania włączono w sumie 931 pacjentów. Pacjenci zostali randomizowani (1:1) do leczenia atezolizumabem lub chemioterapią. Randomizację stratyfikowano według rodzaju chemioterapii (winflunina vs taksan), poziomu ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs z ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie). Prognostyczne czynniki ryzyka obejmowały czas od wcześniejszej chemioterapii wynoszący <3 miesiące, stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) >0 i stężenie hemoglobiny <10 g/dl.

Atezolizumab był stosowany w stałej dawce 1200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. Zmniejszenie dawki atezolizumabu było niedozwolone. Pacjenci byli leczeni do momentu utraty korzyści klinicznej w ocenie badacza lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Winfluninę podawano w dawce 320 mg/m² pc. We wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Paklitaksel podawano w dawce 175 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w czasie powyżej 3 godzin w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dla wszystkich leczonych pacjentów mediana czasu trwania leczenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie otrzymującej atezolizumab, 2,1 miesiąca w grupach otrzymujących winfluninę i paklitaksel oraz 1,6 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby populacji objętej analizą pierwotną były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres: 31 do 88), a 77,1% pacjentów stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (72,1%), 53,9% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymywało winfluninę, 71,4% pacjentów miało co najmniej jeden niekorzystny prognostyczny czynnik ryzyka, a u 28,8% występowały przerzuty do wątroby w momencie włączenia do badania. Stan sprawności w skali ECOG przed włączeniem do badania oceniono na 0 (45,6%) lub 1 (54,4%). U 71,1% pacjentów guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu, a u 25,4% pacjentów rozpoznano raka urotelialnego górnych dróg moczowych. U 24,2% pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej jedynie terapię adjuwantową lub neoadjuwantową zawierającą pochodne platyny doszło do progresji w ciągu 12 miesięcy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu IMvigor211 jest przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności ocenianymi przez badacza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w 1.1 są: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas trwania odpowiedzi (DOR). Porównania OS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w populacji IC2/3, IC1/2/3 i ITT (zgodna z intencją leczenia, tj. populacja ogólna) badano przy użyciu hierarchicznej procedury o stałej sekwencji w oparciu o stratyfikowany logarytmiczny test log-rank przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5% w następujący sposób: krok 1) populacja IC2/3; krok 2) populacja IC1/2/3; krok 3) populacja ogólna. Wyniki dotyczące OS dla kroku 2 i 3 mogły być formalnie badane pod kątem znamienności statystycznej tylko, jeśli wynik poprzedniego kroku był statystycznie znamienny.

Mediana obserwacji przeżycia wynosi 17 miesięcy. Analiza początkowa badania IMvigor211 nie osiągnęła założonego pierwszorzędowego punktu końcowego w odniesieniu do OS. Atezolizumab nie wykazał statystycznie znaczącej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią u pacjentów wcześniej leczonych, z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym. Zgodnie z wcześniej ustalonym hierarchicznym porządkiem testowania, najpierw badano populację IC2/3 z HR dla OS wynoszącym 0,87 (95% CI: 0,63; 1,21; mediana OS 11,1 vs. 10,6 miesiąca odpowiednio dla atezolizumabu i chemioterapii). Wartość p w stratyfikowanym teście log-rank wyniosła 0,41 i dlatego wyniki te są uznane za nieznaczące statystycznie w tej populacji. W konsekwencji, nie mogły być przeprowadzone formalne testy znaczącości statystycznej dla OS w populacji IC1/2/3 ani populacji ogólnej, a wyniki tych analiz zostały uznane za eksploracyjne. Najważniejsze wyniki uzyskane w populacji ogólnej podsumowano w tabeli poniżej. Krzywą Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej przedstawiono na rycinie poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie skuteczności u wszystkich pacjentów (IMvigor211)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Atezolizumab (n = 467)	Chemioterapia (n = 464)
<i>Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności</i>		
<i>OS *</i>		
Liczba zgonów (%)	324 (69,4%)	350 (75,4%)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń (miesiące)	8,6	8,0
95% CI	7,8; 9,6	7,2; 8,6
Stratyfikowany [‡] współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,73; 0,99)	
12-miesięczny OS (%)**	39,2%	32,4%
<i>Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe</i>		
<i>PFS w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i>		
Liczba zdarzeń (%)	407 (87,2%)	410 (88,4%)
Mediana czasu trwania PFS (miesiące)	2,1	4,0
95% CI	2,1; 2,2	3,4; 4,2
Stratyfikowany współczynnik ryzyka (95% CI)	1,10 (0,95; 1,26)	
<i>ORR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i>		
	n = 462	n = 461
Liczba pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (%)	62 (13,4%)	62 (13,4%)
95% CI	10,45; 16,87	10,47; 16,91
Liczba odpowiedzi całkowitych (%)	16 (3,5%)	16 (3,5%)
Liczba odpowiedzi częściowych (%)	46 (10,0%)	46 (10,0%)
Liczba stabilizacji choroby (%)	92 (19,9%)	162 (35,1%)
<i>DOR w ocenie badacza (RECIST w.1.1)</i>		
	n = 62	n = 62
Mediana w miesiącach ***	21,7	7,4
95% CI	13,0; 21,7	6,1; 10,3

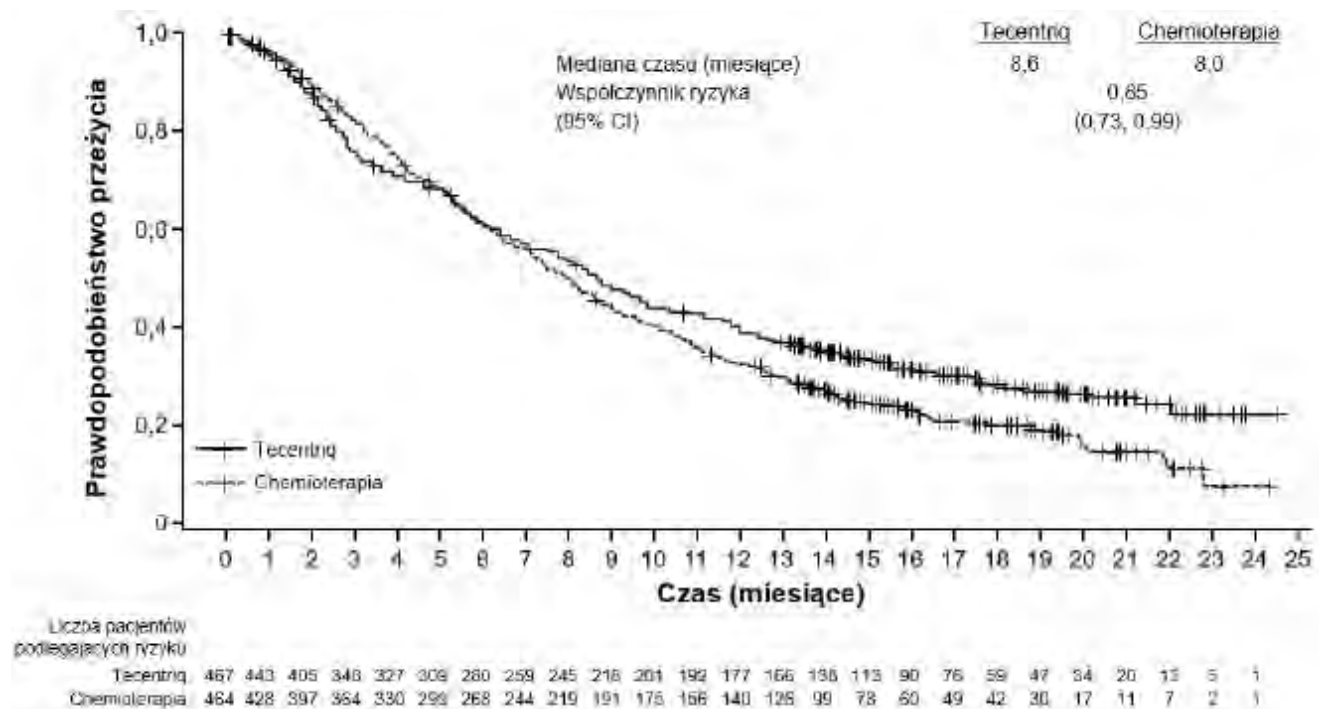
CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; ORR=odsetki odpowiedzi obiektywnych; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji choroby; RECIST=kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych w. 1.1.

* Analizę OS w populacji wszystkich uczestników badania przeprowadzono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, a jej wynik przedstawiono tylko do celów opisowych (p=0,0378); zgodnie z wcześniej ustaloną hierarchią analizy wartość p dla analizy OS w populacji wszystkich uczestników badania nie może być uznana za statystycznie znaczącą.

‡ Stratyfikowane według chemioterapii (winflunina vs taksan), ekspresji PD-L1 na IC (<5% vs ≥5%), liczby prognostycznych czynników ryzyka (0 vs 1-3) i przerzutów do wątroby (tak vs nie).

** Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

*** Odpowiedzi utrzymywały się u 63% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie atezolizumabu i u 21% pacjentów odpowiadających na leczenie w grupie chemioterapii.



Ryc. 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (IMvigor211)

IMvigor210 (GO29293): Jednoramienne badanie z udziałem pacjentów z uprzednio nieleczonym rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych uprzednio chemioterapią

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym UC (zwanym także rakiem urotelialnym pęcherza moczowego) przeprowadzono wielośrodkowe, międzynarodowe, dwukohortowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, IMvigor210.

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 rozsiałego UC lub wystąpiła u nich progresja choroby w czasie 12 miesięcy leczenia zgodnie ze schematem chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na platynie.

W Kohorcie 1 119 pacjentów leczono atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanym we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, aż do progresji choroby. Mediana wieku wyniosła 73 lata. Większość pacjentów stanowił mężczyźni (81%) i pacjenci rasy białej (91%).

Kohorta 1 obejmowała 45 pacjentów (38%) w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 50 pacjentów (42%) w stanie sprawności 1 w skali ECOG, u i 24 pacjentów (20%) w stanie sprawności 2 w skali ECOG, 35 pacjentów (29%) bez czynników ryzyka wg Bajorina (stan sprawności w skali ECOG ≥ 2 i obecność przerzutów do narządów trzewnych), 66 pacjentów (56%) z jednym czynnikiem ryzyka wg Bajorina i 18 pacjentów (15%) z dwoma czynnikami ryzyka wg Bajorina, 84 pacjentów (71%) z zaburzeniami czynności nerek (filtracja kłębuszkowa ang. glomerular filtration rate [GFR] < 60 ml/min) i 25 pacjentów (21%) z przerzutami do wątroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w Kohorcie 1 był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), oceniany przez niezależny zespół oceniający (IRF, 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, a mediana czasu Przedstawiono klinicznie istotne wskaźniki ORR oceniane przez IRF według kryteriów RECIST w.1.1; porównanie z predefiniowanym wskaźnikiem odpowiedzi w historycznej grupie kontrolnej wynoszącym 10% wykazało jednak,

że pierwszorzędowy punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej. 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 (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.

Przeprowadzono aktualizację analizy przy medianie czasu trwania obserwacji przeżycia wynoszącej 17,2 miesiąca w Kohorcie 1, a jej wyniki podsumowano w Tabeli 4. Mediana DOR nie została osiągnięta w żadnej z podgrup ekspresji PD-L1, ani w grupie wszystkich włączonych do badania pacjentów.

Tabela 18. Podsumowanie zaktualizowanych wyników dotyczących skuteczności (IMvigor210 Kohorta 1)

Punkt końcowy oceny skuteczności	Ekspresja PD-L1 $\geq 5\%$ w IC	Ekspresja PD-L1 $\geq 1\%$ w IC	Wszyscy uczestnicy
ORR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Liczba pacjentów z odpowiedzią (%)	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
95% CI	13,8; 46,8	15,0; 34,6	15,5; 31,3
Liczba pacjentów z odpowiedzią całkowitą (%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
95% CI	(3,5; 29,0)	(4,4; 18,8)	(4,7; 15,9)
Liczba pacjentów z odpowiedzią częściową (%)	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
95% CI	(5,3; 32,8)	(7,1; 23,3)	(7,9; 20,9)
DOR (oceniany przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NE (11,1, NE)	NE (NE)	NE (14,1, NE)
PFS (oceniane przez IRF; RECIST w. 1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	4,1 (2,3; 11,8)	2,9 (2,1; 5,4)	2,7 (2,1; 4,2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Pacjenci ze zdarzeniem (%)	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	12,3 (6,0, NE)	14,1 (9,2, NE)	15,9 (10,4, NE)
Wskaźnik 1-rocznego OS (%)	52,4%	54,8%	57,2%

CI=przedział ufności; DOR=czas trwania odpowiedzi; IC= komórki układu immunologicznego naciekające guz; IRF= niezależny zespół oceniający; NE=niemożliwe do oceny; ORR=odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS=przeżycie całkowite; PFS=przeżycie wolne od progresji; RECIST=kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych, w. 1.1.

W Kohorcie 2 równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR potwierdzony w ocenie IRF za pomocą kryteriów RECIST w.1.1. i ORR oceniany przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów RECIST (mRECIST). 310 pacjentów było leczonych atezolizumabem w dawce 1200 mg podawanej we wlewie dożylnym co 3 tygodnie do czasu utraty korzyści klinicznej. Wstępnej analizie 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). W Kohorcie 2 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.

IMvigor130 (WO30070): randomizowane, wielośrodkowe, badanie III fazy kontrolowane placebo oceniające atezolizumab w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z uprzednio nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Zgodnie z zaleceniami niezależnego Komitetu Monitorującego Dane (iDMC), wynikającymi z wczesnego przeglądu danych dotyczących przeżycia, zaprzestano włączania do ramienia monoterapii atezolizumabem pacjentów, u których nowotwory miały niską ekspresję PD-L1 (poniżej 5% komórek układu immunologicznego wybarwionych pozytywnie metodą immunohistochemiczną dla PD- L1), po zaobserwowaniu zmniejszonego całkowitego czasu przeżycia dla tej podgrupy. Komitet iDMC nie zalecił żadnej zmiany terapii pacjentom, którzy zostali już zrandomizowani i otrzymali leczenie w ramieniu monoterapii. Nie zalecano innych zmian.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Balar 2017** Balar AV. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26.
- Bellmunt 2017** Bellmunt J. et al., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma, *The New England Journal of Medicine*, This article was published on February 17, 2017, at NEJM.org., DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
- Fradet 2019** Fradet Y. et al., 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, *Annals of Oncology* 30: 970–976, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz127, Published online 3 May 2019
- Plimack 2017** Plimack ER. et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):212-220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30007-4. Epub 2017 Jan 10.
- Vaughn 2018** Vaughn D. J. et al., Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer, *J Clin Oncol* 36:1579-1587
- Yasuoka 2019** Yasuoka S. et al. Initial Experience of Pembrolizumab Therapy in Japanese Patients With Metastatic Urothelial Cancer. *ANTICANCER RESEARCH* 39: 3887-3892 (2019) doi:10.21873/anticancer.13539.

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 2.2020 – January 7, 2020. www.nccn.org
- EAU 2018** Witjes J.A. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Association of Urology* 2018. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-MIBC-Guidelines-2018V2.pdf> (dostęp: 10.01.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- AWA nr OT.4331.31.2019** 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. Warszawa, 18.07.2019.
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytrudahttps://ec.europa.eu/health/documents/communitary-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (dostęp: 02.01.2020 r.)
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 03.01.2020 r.)
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 07.01.2020 r.)
- Golicki 2010** Golicki D. et al., Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe, *Value in Health*, Vol. 13, Number 2, 2010, 289-297
- Rekomendacja Prezesa Agencji nr 60/2019** Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	MeSH descriptor: [Urothelium] explode all trees	51
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder] explode all trees	790
3	(urothelial OR urothelium OR transitional OR Urinary Tract Epithelium OR Epithelium, Urinary Tract OR Bladder OR Detrusor Urinae OR vesica urinaria OR uroepithelium):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	24719
4	#1 OR #2 OR #3	24719
5	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	72725
6	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	12569
7	(Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours OR Neoplasia OR Neoplasias OR Neoplastic OR Epithelioma OR Epitheliomas OR Carcinomatosis OR Carcinomatoses):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	208470
8	#5 OR #6 OR #7	216477
9	#4 AND #8	6765
10	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees	553
11	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees	1398
12	(Carcinoma, Transitional Cell OR Carcinomas, Transitional Cell OR Cell Carcinoma, Transitional OR Cell Carcinomas, Transitional OR Transitional Cell Carcinoma OR Transitional Cell Carcinomas OR Cancer, Transitional Cell OR Cancers, Transitional Cell OR Cell Cancer, Transitional OR Cell Cancers, Transitional OR Transitional Cell Cancer OR Transitional Cell Cancers OR Tumor, Transitional Cell OR Tumors, Transitional Cell OR Cell Tumor, Transitional OR Cell Tumors, Transitional OR Transitional Cell Tumor OR Transitional Cell Tumors OR Tumour, Transitional Cell OR Tumours, Transitional Cell OR Cell Tumour, Transitional OR Cell Tumours, Transitional OR Transitional Cell Tumour OR Transitional Cell Tumours OR Neoplasm, Urinary Bladder OR Neoplasms, Urinary Bladder OR Urinary Bladder Neoplasm OR Urinary Bladder Neoplasms OR Neoplasms, Bladder OR Bladder Neoplasms OR Bladder Neoplasms OR Bladder Neoplasm OR Neoplasm, Bladder OR Bladder Tumors OR Bladder Tumor OR Tumor, Bladder OR Tumors, Bladder OR Urinary Bladder Tumors OR Urinary Bladder Tumor OR Tumor, Urinary Bladder OR Tumors, Urinary Bladder OR Urinary Bladder Cancer OR Urinary Bladder Cancers OR Cancer, Urinary Bladder OR Cancers, Urinary Bladder OR Malignant Tumor of Urinary Bladder OR Cancer of the Bladder OR Cancers of the Bladder OR Bladder Cancer OR Bladder Cancers OR Cancer, Bladder OR Cancers, Bladder OR Cancer of Bladder OR Cancers of Bladder OR Carcinoma, Urinary bladder OR Carcinomas, Urinary Bladder OR Urinary bladder carcinoma OR Urinary bladder carcinomas OR Bladder carcinoma OR Bladder carcinomas OR Carcinoma, Bladder OR Carcinomas, Bladder OR Malignant, Urinary Bladder OR Urinary bladder malignant OR Malignant, Bladder OR Bladder malignant OR vesical tumor vesical tumour OR bladder urothelial carcinoma OR upper tract urothelial carcinoma OR urothelial carcinoma OR urothelial cell carcinoma):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	5793
13	#10 OR #11 OR #12	5793
14	#9 OR #13	6774
15	(Pembrolizumab OR lambrolizumab):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	1231
16	#14 AND #15	131

Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
19	Search (((((((("Urothelium"[Mesh]) OR "Urinary Bladder"[Mesh]) OR (urothelial[Title/Abstract] OR urothelium[Title/Abstract] OR transitional[Title/Abstract] OR Urinary Tract Epithelium[Title/Abstract] OR Epithelium, Urinary Tract[Title/Abstract] OR Bladder[Title/Abstract] OR Detrusor Urinae[Title/Abstract] OR vesica urinaria[Title/Abstract] OR uroepithelium[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (Cancer[Title/Abstract] OR Cancers[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract] OR Malignant[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract] OR Malignancies[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor[Title/Abstract] OR Tumors[Title/Abstract] OR Tumour[Title/Abstract] OR Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Neoplasias[Title/Abstract] OR Neoplastic[Title/Abstract] OR Epithelioma[Title/Abstract] OR Epitheliomas[Title/Abstract] OR Carcinomatosis[Title/Abstract] OR Carcinomatoses[Title/Abstract]))) OR (((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR (Carcinoma, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Carcinomas, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Carcinoma, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Carcinomas, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinoma[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinomas[Title/Abstract] OR Cancer, Transitional Cell[Title/Abstract]	209

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	<p>OR Cancers, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Cancer, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Cancers, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancer[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancers[Title/Abstract] OR Tumor, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumors, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumor, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumors, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumor[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumors[Title/Abstract] OR Tumour, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumours, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumour, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumours, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumour[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasm, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Neoplasms, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasms, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasm, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Malignant Tumor of Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of the Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of the Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of Bladder[Title/Abstract] OR Carcinoma, Urinary bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Carcinoma, Bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Bladder[Title/Abstract] OR Malignant, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder malignant[Title/Abstract] OR Malignant, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder malignant[Title/Abstract] OR vesical tumor vesical tumour[Title/Abstract] OR bladder urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR upper tract urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial cell carcinoma[Title/Abstract]) AND (("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Pembrolizumab[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract])) Filters: English; Polish</p>	
18	<p>Search (((((((("Urothelium"[Mesh]) OR "Urinary Bladder"[Mesh]) OR (urothelial[Title/Abstract] OR urothelium[Title/Abstract] OR transitional[Title/Abstract] OR Urinary Tract Epithelium[Title/Abstract] OR Epithelium, Urinary Tract[Title/Abstract] OR Bladder[Title/Abstract] OR Detrusor Urinae[Title/Abstract] OR vesica urinaria[Title/Abstract] OR uroepithelium[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (Cancer[Title/Abstract] OR Cancers[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract] OR Malignant[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract] OR Malignancies[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor[Title/Abstract] OR Tumors[Title/Abstract] OR Tumour[Title/Abstract] OR Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Neoplasias[Title/Abstract] OR Neoplastic[Title/Abstract] OR Epithelioma[Title/Abstract] OR Epitheliomas[Title/Abstract] OR Carcinomatosis[Title/Abstract] OR Carcinomatoses[Title/Abstract]))) OR (((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR (Carcinoma, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Carcinomas, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Carcinoma, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Carcinomas, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinoma[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinomas[Title/Abstract] OR Cancer, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cancers, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Cancer, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Cancers, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancer[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancers[Title/Abstract] OR Tumor, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumors, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumor, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumors, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumor[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumors[Title/Abstract] OR Tumour, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumours, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumour, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumours, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumour[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasm, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Neoplasms, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasms, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasm, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Malignant Tumor of Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of the Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of the Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of Bladder[Title/Abstract] OR Carcinoma, Urinary bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Carcinoma, Bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Bladder[Title/Abstract] OR Malignant, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder malignant[Title/Abstract] OR Malignant, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder malignant[Title/Abstract] OR vesical tumor vesical tumour[Title/Abstract] OR bladder urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR upper tract urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial cell carcinoma[Title/Abstract]))) AND (("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Pembrolizumab[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract]))</p>	231
17	<p>Search ("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Pembrolizumab[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract])</p>	3256
16	<p>Search Pembrolizumab OR lambrolizumab</p>	3259
15	<p>Search "pembrolizumab" [Supplementary Concept]</p>	1325
14	<p>Search (((((((("Urothelium"[Mesh]) OR "Urinary Bladder"[Mesh]) OR (urothelial[Title/Abstract] OR urothelium[Title/Abstract] OR transitional[Title/Abstract] OR Urinary Tract Epithelium[Title/Abstract] OR Epithelium,</p>	97456

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	<p>Urinary Tract[Title/Abstract] OR Bladder[Title/Abstract] OR Detrusor Urinae[Title/Abstract] OR vesica urinaria[Title/Abstract] OR uroepithelium[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (Cancer[Title/Abstract] OR Cancers[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract] OR Malignant[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract] OR Malignancies[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor[Title/Abstract] OR Tumors[Title/Abstract] OR Tumour[Title/Abstract] OR Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Neoplasias[Title/Abstract] OR Neoplastic[Title/Abstract] OR Epithelioma[Title/Abstract] OR Epitheliomas[Title/Abstract] OR Carcinomatosis[Title/Abstract] OR Carcinomatoses[Title/Abstract]))) OR (((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR (Carcinoma, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Carcinomas, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Carcinoma, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Carcinomas, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinoma[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinomas[Title/Abstract] OR Cancer, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cancers, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Cancer, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Cancers, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancer[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancers[Title/Abstract] OR Tumor, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumors, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumor, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumors, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumor[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumors[Title/Abstract] OR Tumour, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumours, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Neoplasms, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasms, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasm, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Malignant Tumor of Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of the Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of the Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of Bladder[Title/Abstract] OR Carcinoma, Urinary bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Carcinoma, Bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Bladder[Title/Abstract] OR Malignant, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder malignant[Title/Abstract] OR Malignant, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder malignant[Title/Abstract] OR vesical tumor vesical tumour[Title/Abstract] OR bladder urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR upper tract urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial cell carcinoma[Title/Abstract]))</p>	
13	<p>Search ("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]) OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]) OR (Carcinoma, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Carcinomas, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Carcinoma, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Carcinomas, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinoma[Title/Abstract] OR Transitional Cell Carcinomas[Title/Abstract] OR Cancer, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cancers, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Cancer, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Cancers, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancer[Title/Abstract] OR Transitional Cell Cancers[Title/Abstract] OR Tumor, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumors, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Cell Tumor, Transitional[Title/Abstract] OR Cell Tumors, Transitional[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumor[Title/Abstract] OR Transitional Cell Tumors[Title/Abstract] OR Tumour, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Tumours, Transitional Cell[Title/Abstract] OR Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Neoplasm, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Neoplasms, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasm[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasms, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Neoplasms[Title/Abstract] OR Neoplasm, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumors[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Tumor[Title/Abstract] OR Tumor, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Tumors, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Urinary Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Malignant Tumor of Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of the Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of the Bladder[Title/Abstract] OR Bladder Cancer[Title/Abstract] OR Bladder Cancers[Title/Abstract] OR Cancer, Bladder[Title/Abstract] OR Cancers, Bladder[Title/Abstract] OR Cancer of Bladder[Title/Abstract] OR Cancers of Bladder[Title/Abstract] OR Carcinoma, Urinary bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Urinary bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Bladder carcinoma[Title/Abstract] OR Bladder carcinomas[Title/Abstract] OR Carcinoma, Bladder[Title/Abstract] OR Carcinomas, Bladder[Title/Abstract] OR Malignant, Urinary Bladder[Title/Abstract] OR Urinary bladder malignant[Title/Abstract] OR Malignant, Bladder[Title/Abstract] OR Bladder malignant[Title/Abstract] OR vesical tumor vesical tumour[Title/Abstract] OR bladder urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR upper tract urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial carcinoma[Title/Abstract] OR urothelial cell carcinoma[Title/Abstract])</p>	90349
12	<p>Search Carcinoma, Transitional Cell OR Carcinomas, Transitional Cell OR Cell Carcinoma, Transitional OR Cell Carcinomas, Transitional OR Transitional Cell Carcinoma OR Transitional Cell Carcinomas OR Cancer, Transitional Cell OR Cancers, Transitional Cell OR Cell Cancer, Transitional OR Cell Cancers, Transitional OR Transitional Cell Cancer OR Transitional Cell Cancers OR Tumor, Transitional Cell OR Tumors, Transitional Cell OR Cell Tumor, Transitional OR Cell Tumors, Transitional OR Transitional Cell Tumor OR Transitional Cell Tumors OR Tumour, Transitional Cell OR Tumours, Transitional Cell OR Cell Tumour, Transitional OR Cell Tumours, Transitional OR Transitional Cell Tumour OR Transitional Cell Tumours OR Neoplasm, Urinary Bladder OR Neoplasms, Urinary Bladder OR Urinary Bladder Neoplasm OR Urinary Bladder Neoplasms OR Neoplasms, Bladder OR Bladder Neoplasms OR Bladder Neoplasm OR</p>	340333

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
	Neoplasm, Bladder OR Bladder Tumors OR Bladder Tumor OR Tumor, Bladder OR Tumors, Bladder OR Urinary Bladder Tumors OR Urinary Bladder Tumor OR Tumor, Urinary Bladder OR Tumors, Urinary Bladder OR Urinary Bladder Cancer OR Urinary Bladder Cancers OR Cancer, Urinary Bladder OR Cancers, Urinary Bladder OR Malignant Tumor of Urinary Bladder OR Cancer of the Bladder OR Cancers of the Bladder OR Bladder Cancer OR Bladder Cancers OR Cancer, Bladder OR Cancers, Bladder OR Cancer of Bladder OR Cancers of Bladder OR Carcinoma, Urinary bladder OR Carcinomas, Urinary Bladder OR Urinary bladder carcinoma OR Urinary bladder carcinomas OR Bladder carcinoma OR Bladder carcinomas OR Carcinoma, Bladder OR Carcinomas, Bladder OR Malignant, Urinary Bladder OR Urinary bladder malignant OR Malignant, Bladder OR Bladder malignant OR vesical tumor vesical tumour OR bladder urothelial carcinoma OR upper tract urothelial carcinoma OR urothelial carcinoma OR urothelial cell carcinoma	
11	Search "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh]	53354
10	Search "Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]	18449
9	Search (((("Urothelium"[Mesh]) OR "Urinary Bladder"[Mesh]) OR (urothelial[Title/Abstract] OR urothelium[Title/Abstract] OR transitional[Title/Abstract] OR Urinary Tract Epithelium[Title/Abstract] OR Epithelium, Urinary Tract[Title/Abstract] OR Bladder[Title/Abstract] OR Detrusor Urinae[Title/Abstract] OR vesica urinaria[Title/Abstract] OR uroepithelium[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (Cancer[Title/Abstract] OR Cancers[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract] OR Malignant[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract] OR Malignancies[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor[Title/Abstract] OR Tumors[Title/Abstract] OR Tumour[Title/Abstract] OR Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Neoplasias[Title/Abstract] OR Neoplatic[Title/Abstract] OR Epithelioma[Title/Abstract] OR Epitheliomas[Title/Abstract] OR Carcinomatosis[Title/Abstract] OR Carcinomatoses[Title/Abstract])))	89287
8	Search (("Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]) OR (Cancer[Title/Abstract] OR Cancers[Title/Abstract] OR Carcinoma[Title/Abstract] OR Carcinomas[Title/Abstract] OR Malignant[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract] OR Malignancies[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Neoplasms[Title/Abstract] OR Tumor[Title/Abstract] OR Tumors[Title/Abstract] OR Tumour[Title/Abstract] OR Tumours[Title/Abstract] OR Neoplasia[Title/Abstract] OR Neoplasias[Title/Abstract] OR Neoplatic[Title/Abstract] OR Epithelioma[Title/Abstract] OR Epitheliomas[Title/Abstract] OR Carcinomatosis[Title/Abstract] OR Carcinomatoses[Title/Abstract])	4177396
7	Search Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Carcinomas OR Malignant OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Tumours OR Neoplasia OR Neoplasias OR Neoplatic OR Epithelioma OR Epitheliomas OR Carcinomatosis OR Carcinomatoses	4581442
6	Search "Carcinoma"[Mesh]	629173
5	Search "Neoplasms"[Mesh]	3267076
4	Search (("Urothelium"[Mesh]) OR "Urinary Bladder"[Mesh]) OR (urothelial[Title/Abstract] OR urothelium[Title/Abstract] OR transitional[Title/Abstract] OR Urinary Tract Epithelium[Title/Abstract] OR Epithelium, Urinary Tract[Title/Abstract] OR Bladder[Title/Abstract] OR Detrusor Urinae[Title/Abstract] OR vesica urinaria[Title/Abstract] OR uroepithelium[Title/Abstract])	197026
3	Search urothelial OR urothelium OR transitional OR Urinary Tract Epithelium OR Epithelium, Urinary Tract OR Bladder OR Detrusor Urinae OR vesica urinaria OR uroepithelium	213387
2	Search "Urinary Bladder"[Mesh]	49680
1	Search "Urothelium"[Mesh]	4890

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp urothelium/	6878
2	exp bladder/	61771
3	(urothelial or urothelium or transitional or Urinary Tract Epithelium or Epithelium, Urinary Tract or Bladder or Detrusor Urinae or vesica urinaria or uroepithelium).ab,kw,ti.	221555
4	1 or 2 or 3	230001
5	exp neoplasm/	3842314
6	exp carcinoma/	987835
7	exp malignant neoplasm/	2994818
8	(Cancer or Cancers or Carcinoma or Carcinomas or Malignant or Malignancy or Malignancies or Neoplasm or Neoplasms or Tumor or Tumors or Tumour or Tumours or Neoplasia or Neoplasias or Neoplatic or Epithelioma or Epitheliomas or Carcinomatosis or Carcinomatoses).ab,kw,ti.	3814415
9	5 or 6 or 7 or 8	4720611
10	4 and 9	112902
11	exp transitional cell carcinoma/	24562
12	exp bladder tumor/	73591

13	(Carcinoma, Transitional Cell or Carcinomas, Transitional Cell or Cell Carcinoma, Transitional or Cell Carcinomas, Transitional or Transitional Cell Carcinoma or Transitional Cell Carcinomas or Cancer, Transitional Cell or Cancers, Transitional Cell or Cell Cancer, Transitional or Cell Cancers, Transitional or Transitional Cell Cancer or Transitional Cell Cancers or Tumor, Transitional Cell or Tumors, Transitional Cell or Cell Tumor, Transitional or Cell Tumors, Transitional or Transitional Cell Tumor or Transitional Cell Tumors or Tumour, Transitional Cell or Tumours, Transitional Cell or Cell Tumour, Transitional or Cell Tumours, Transitional or Transitional Cell Tumour or Transitional Cell Tumours or Neoplasm, Urinary Bladder or Neoplasms, Urinary Bladder or Urinary Bladder Neoplasm or Urinary Bladder Neoplasms or Neoplasms, Bladder or Bladder Neoplasms or Bladder Neoplasm or Neoplasm, Bladder or Bladder Tumors or Bladder Tumor or Tumor, Bladder or Tumors, Bladder or Urinary Bladder Tumors or Urinary Bladder Tumor or Tumor, Urinary Bladder or Tumors, Urinary Bladder or Urinary Bladder Cancer or Urinary Bladder Cancers or Cancer, Urinary Bladder or Cancers, Urinary Bladder or Malignant Tumor of Urinary Bladder or Cancer of the Bladder or Cancers of the Bladder or Bladder Cancer or Bladder Cancers or Cancer, Bladder or Cancers, Bladder or Cancer of Bladder or Cancers of Bladder or Carcinoma, Urinary bladder or Carcinomas, Urinary Bladder or Urinary bladder carcinoma or Urinary bladder carcinomas or Bladder carcinoma or Bladder carcinomas or Carcinoma, Bladder or Carcinomas, Bladder or Malignant, Urinary Bladder or Urinary bladder malignant or Malignant, Bladder or Bladder malignant or vesical tumor vesical tumour or bladder urothelial carcinoma or upper tract urothelial carcinoma or urothelial carcinoma or urothelial cell carcinoma).ab,kw,ti.	69809
14	11 or 12 or 13	93981
15	10 or 14	128343
16	exp pembrolizumab/	12255
17	(Pembrolizumab or lambrolizumab).ab,kw,ti.	7133
18	16 or 17	12821
19	15 and 18	1212
20	limit 19 to ((english or polish) and (article or article in press))	255

13.2. Diagramy selekcji badań

