



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:
rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65)
– stan po chemioterapii pochodnymi platyny

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.145.2020

Data ukończenia: 18 listopada 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATZ	atezolizumab
AVE	awelumab
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CarboGem	schemat leczenia: karboplatyna, gemtabicyna
CIS	cisplatyna
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CTH	chemioterapia
CTH	chemioterapia
DDMVAC	schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z intensyfikacją dawki (ang. dose-dense MVAC)
DRV	durwalumab
EAU	European Association of Urology
ECOG PS	skala sprawności według ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EV	Enfortumab vedotin
GC	schemat leczenia: gemcytabina, cisplatyna
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)
GEM	gemcytabina
HD-MVAC	schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z wysoką dawką (ang. high-dose MVAC)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICIs	immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
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 2020 r., poz. 944)
MVAC	schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
NO	nie osiągnięto
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)

OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCG	schemat leczenia: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina
PD-1	receptor programowanej śmierci komórek
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórek
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PS	stan sprawności (ang. performance status)
Pt	platyna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RNU	radykałna nefroureterektomia
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RPM	rak pęcherza moczowego
RSS	instrument dzielenia ryzyka
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
TTTTD	czas do rozpoczęcia III. linii leczenia lub śmierci (ang. time to initiation of third therapy or death)
TURbt	elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
UTUC	rak urotelialny górnego odcinka dróg moczowych (ang. upper tract urothelial carcinoma)
WNF	winflunina
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.10.2020 r., znak PLD.4530.3255.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 30.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zdiagnozowany rak urotelialny miedniczki nerkowej, stan po nefrektomii lewostronnej, podano 3 cykle chemioterapii opartej na cisplatynie z gemcytabiną (leczenie przerwano z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego). Badania kontrolne wykazały przerzuty raka urotelialnego do pęcherza moczowego. Przeprowadzono zabieg TURBT, a następnie cystektomię radykalną. Kolejne badania wykazały powiększoną zmianę węzłową w przestrzeni zaotrzewnowej, w związku z czym pacjenta poddano radioterapii. Na podstawie wyniku tomografii komputerowej stwierdzono dwie zmiany w wątrobie (podejrzanie meta) oraz stabilizację zmiany węzłowej (progresja poniżej 20%). Wznowa raka urotelialnego miedniczki nerkowej w okolicy lewej tętnicy nerkowej.

Problem zdrowotny

Pierwotne raki miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to nowotwory wywodzące się najczęściej z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium). Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (zaledwie około 5% diagnoz raków urotelialnych dotyczy miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych). Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/ przerzutów odległych – poniżej 17%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W toku prac nad raportem nie uzyskano opinii eksperckich, na których podstawie można byłoby ustalić istotność rozważanego stanu klinicznego.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Włączono do analizy dwa opracowania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą Zhang 2020 oraz Tafuri 2020 dotyczące oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 i PD-L1 (m.in. niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Nie porównywano w nich skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii względem siebie, a jedynie ich wpływ na leczenie raka urotelialnego. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej pembrolizumab wynosiła od 10,3 do 13,0 miesięcy, w grupie stosującej niwolumab od 8,7 do 9,7 miesiąca oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pembrolizumabu, niwolumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,1; 2,0-2,8; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 21,1-26,0% (pembrolizumab), 19,6-24,4% (niwolumab), oraz 13,4-26,2% (atezolizumab). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych, w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych, oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

Porównanie technologii ocenianej z wybranymi komparatorami zostało przedstawione w badaniu Swami 2020 porównującym skuteczność pembrolizumabu, niwolumabu oraz atezolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego na podstawie danych rzeczywistych, tzw. *real-world data*. Mediana czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub śmierci (TTTTD, ang. *time to initiation of third therapy or death*) w grupie pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu wynosiła odpowiednio 4,5 miesiąca (95% CI: 3,7; 6,2), 5,3 miesiąca (95% CI: 4,0; 7,4) oraz 4,2 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,1), a wykazane różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,122$). Mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w grupie pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu wynosiła odpowiednio 8,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,6), 8,0 miesiąca (95% CI: 5,8; 11,0), 6,4 miesiąca (95% CI: 5,0; 9,1), a wykazane różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,200$). Przeprowadzona dodatkowo analiza w różnych podgrupach nie wykazała różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie TTTD i OS, tj.

uwzględniając m.in. płeć, rasę, obecność przerzutów do wątroby lub centralnego układu nerwowego, czy też położenie nowotworu (rak urotelialny górnego lub dolnego odcinka dróg moczowych).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie pembrolizumabu jako preferowanej opcji u pacjentów, u których chemioterapia oparta o pochodne platyny nie przyniosła efektów lub nie może być zastosowana (tj. w II. linii leczenia). Wg wytycznych NCCN z 2020 r. w II. linii leczenia, oprócz chemioterapii, wskazuje się również na możliwość zastosowania niwolumabu, atezolizumabu, durwalumabu, awelumabu oraz erdafitynibu. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, natomiast proces rejestracji erdafitynibu w UE jest w toku, w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora. W związku z powyższym, zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu są niwolumab oraz atezolizumab.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (tj. 10 fiolek) wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ. Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 112 699,44 zł brutto (tj. ██████████ niż wnioskowany koszt pembrolizumabu). Z kolei koszt 3-miesięcznej terapii atezolizumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 86 999,92 zł brutto (tj. ██████████ niż wnioskowany koszt pembrolizumabu).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.10.2020 r., znak PLD.4530.3255.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 30.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka, 25 mg/ml we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: zdiagnozowany rak urotelialny miedniczki nerkowej, stan po nefrektomii lewostronnej, podano 3 cykle chemioterapii opartej na cisplatynie z gemcytabiną (leczenie przerwano z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego). Badania kontrolne wykazały przerzuty raka urotelialnego do pęcherza moczowego. Przeprowadzono zabieg TURBT, a następnie cystektomię radykalną. Kolejne badania wykazały powiększoną zmianę węzłową w przestrzeni zaotrzewnowej, w związku z czym pacjenta poddano radioterapii. Na podstawie wyniku tomografii komputerowej stwierdzono dwie zmiany w wątrobie (podejrzanie meta) oraz stabilizację zmiany węzłowej (progresja poniżej 20%). Wznowa raka urotelialnego miedniczki nerkowej w okolicy lewej tętnicy nerkowej.

Niniejszy produkt leczniczy był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w podobnym do analizowanego wskazaniu, tj. „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (nr 62/2019) oraz rekomendacja Prezesa (nr 60/2019) były pozytywne, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotne raki miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to nowotwory wywodzące się najczęściej z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium).

[Źródło: Raport OT.422.108.2019]

Epidemiologia

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (zaledwie około 5% diagnoz raków urotelialnych dotyczy miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych).

Według danych KRN, w 2016 roku odnotowano 291 przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz 145 zgonów z tej przyczyny. W 2016 r. standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,39, a standaryzowany współczynnik zgonu 0,16. Szczyt zachorowań wśród kobiet przypada na 60-75 r.ż., a wśród mężczyzn na 65-79 r.ż.

[Źródło: Raport OT.422.108.2019]

Rokowanie

Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/ przerzutów odległych – poniżej 17%.

[Źródło: Raport OT.422.108.2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W toku prac nad raportem nie uzyskano opinii eksperckich, na których podstawie można byłoby ustalić istotność rozważanego stanu klinicznego.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 25 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny
Wskazania zarejestrowane	<p>Czerniak</p> <p>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>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>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 (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem 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>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. CHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</p> <p>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 przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, <i>autologous stem cell transplant</i>) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, <i>brentuximab vedotin</i>), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p>Rak urotelialny</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. 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, <i>Combined Positive Score</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)</p> <p>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>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, <i>renal cell carcinoma</i>)</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aktywinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (w dodatkowych informacjach załączonych do wniosku doprecyzowano, że zlecenie dotyczy pacjenta z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej)</p>
Wnioskowane dawkowanie	200 mg co 21 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących pembrolizumabu w leczeniu przerzutowego raka trzustki wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 6.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	pembrolizumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, surogatowe punkty końcowe
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących wyłącznie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej, w związku z czym postanowiono włączyć do przeglądu badania obejmujące szerszą populację, tj. pacjentów z rakiem urotelialnym. Włączono do analizy dwa opracowania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą Zhang 2020 oraz Tafuri 2020 przedstawione w raporcie Agencji nr OT.422.83.2020 dotyczącym leku Opdivo w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego (ICD-10 C67). Publikacje te dotyczą oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 i PD-L1 (m.in. niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Metaanalizy przeprowadzone w ramach włączonych opracowań wtórnych oceniały m.in. wskaźniki odpowiedzi całkowitej, przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi. Nie porównywano w nich skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii względem siebie, a jedynie ich wpływ na leczenie raka urotelialnego.

Porównanie technologii ocenianej z wybranymi komparatorami zostało przedstawione w badaniu Swami 2020 porównującym skuteczność pembrolizumabu, niwolumabu oraz atezolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego na podstawie danych rzeczywistych, tzw. *real-world data*. Badanie to zostało opisane w ramach skuteczności praktycznej.

Tabela 3. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych (na podstawie raportu OT.422.83.2020)

	Zhang 2020	Tafari 2020
Cel i źródło finansowania	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 / PD-L1 w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.</p> <p>Przegląd sfinansowany przez 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University oraz Science and Technology Foundation of the Sichuan Province. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>Podsumowanie obecnego stanu terapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>, ICI) w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym oraz ocena wskaźników odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Nie przedstawiono źródeł finansowania, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>
Metodyka przeglądu	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase and Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne anty PD-1/PD-L1 (atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, niwolumab, awelumab)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> zaawansowany rak urotelialny</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania RCT z grupą kontrolną, badania jednoramienne</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, and Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne anty PD-1/PD-L1 (atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, niwolumab, awelumab)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> II linia zaawansowanego raka urotelialnego</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania prospektywne (≥20 pacjentów), w których raportowano wskaźniki odpowiedzi na leczenie</p>
Włączone badania	<p><u>Petrylak 2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne I fazy - monoterapia atezolizumabem u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym - n=95 <p><u>Balar 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną w lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym - n=119 <p><u>Rosenberg 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny - n=310 <p><u>Plimack 2017 (KEYNOTE-012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane, otwarte badanie fazy Ib - pembrolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=33 <p><u>Massard 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, faza I/II - durwalumab u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego - n=61 <p><u>Sharma 2016 (CheckMate 032):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloramienne, otwarte, faza I/II - monoterapia niwolumabem w nawracającym przerzutowym raku urotelialnym - n=78 <p><u>Sharma 2017 (CheckMate 275):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - niwolumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po leczeniu opartym na związkach platyny - n=265 	<p><u>Rosenberg 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny - n=310 <p><u>Plimack 2017 (KEYNOTE-012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane, otwarte badanie fazy Ib - pembrolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=33 <p><u>Sharma 2016 (CheckMate 032):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloramienne, otwarte, faza I/II - monoterapia niwolumabem w nawracającym przerzutowym raku urotelialnym - n=78 <p><u>Sharma 2017 (CheckMate 275):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - niwolumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po leczeniu opartym na związkach platyny - n=265 <p><u>Bellmunt 2017 (KEYNOTE-045):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, III faza - pembrolizumab w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym - n=266 <p><u>Powles 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - otwarte, faza I/II - durwalumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=191 <p><u>Patel 2018 (JAVELIN Solid Tumor):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, otwarte, faza I - awelumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny - n=161

	Zhang 2020	Tafari 2020
	<p>Bellmunt 2017 (KEYNOTE-045):</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, III faza - pembrolizumab w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym - n=266 <p>Apolo 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, faza Ib - awelumab u pacjentów z opornym na leczenie przerzutowym rakiem urotelialnym - n=44 <p>Powles 2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - otwarte, faza I/II - durwalumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=191 <p>Balar 2017 (KEYNOTE-052):</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - pembrolizumab w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na związkach platyny w lokalnie zaawansowanym i nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=370 <p>Patel 2018 (JAVELIN Solid Tumor):</p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, otwarte, faza I - awelumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny - n=161 <p>Powles 2017 (IMvigor211):</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, III faza - atezolizumab w porównaniu do chemioterapii u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=467 <p>Pal 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne, faza I/II - atezolizumab u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym - n=214 	<p>Powles 2017 (IMvigor211):</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, III faza - atezolizumab w porównaniu do chemioterapii u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=467 <p>Pal 2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne, faza I/II - atezolizumab u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym - n=214 <p>Powles 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, faza I - atezolizumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego - n=68

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Zestawienie danych pochodzących z opracowań wtórnych Tafari 2020 i Zhang 2020 (na podstawie raportu OT.422.83.2020)

Punkt końcowy	Interwencja		
	Pembrolizumab	Niwolumab	Atezolizumab
OS M [mies.] (95% CI)	13,0 (5,0 – 20,0) *	9,7 (7,3 – 16,2)##	7,9 (6,7 – 9,3) + 11,1 (8,6 – 15,5) ^
	10,3 (9,0 – 11,8) **	8,7 (6,05 – n.e.) #	10,1 (7,3 – 17,0)** 15,9 (10,4 – n.e.) **
PFS M [mies.] (95% CI)	2,0 (2,0 – 4,0) *	2,8 (1,5 – 5,9)##	2,1 (2,1 – 2,1) + 2,1 (2,1 – 2,2) ^
	2,1 (2,0 – 2,2) **	2,0 (1,9 – 2,6) #	2,7 (1,4 – 4,3)**

Punkt końcowy	Interwencja		
	Pembrolizumab	Niwolumab	Atezolizumab
	2,0 ^{***}		2,7 (2,1–4,2) ⁺⁺
ORR (%)	26,0%*	24,4% ^{##}	26,2% ^{^^^}
			23,0% ⁺⁺
	21,1% ^{**}	19,6% [#]	15,0% ⁺
	24,0% ^{***}		14,9% ^{^^^}
CR (%)	11,1%*	6,4% ^{##}	3,1% ^{^^^}
			9,6% ⁺⁺
		2,3% [#]	5,0% ⁺
			2,6% ^{^^^}
PR (%)	14,9%*	18% ^{##}	23,1% ^{^^^}
			13,4% ⁺⁺
		17,3% [#]	10,0% ⁺
			15,4% ^{^^^}
TRAEs (%)	60,6%*	59,0% ^{##}	69,4% ⁺
			67,4% ^{^^}
	60,9% ^{**}	64,5% [#]	66,4% ⁺⁺
	61,9% ^{***}		68,3% [^]
TRAEs Grade 3-4 (%)	15,2%*	21,8% ^{##}	16,1% ⁺
			9,5% ^{^^}
	15,0% ^{**}	18,1% [#]	16,0% ⁺⁺
	15,7% ^{***}		6,0% [^]
		7,0% ^{^^^}	

[#] na podstawie publikacji Sharma 2017 (CheckMate 275)

^{##} na podstawie publikacji Sharma 2016 (CheckMate 032)

* na podstawie publikacji Plimack 2017 (KEYNOTE-012)

** na podstawie publikacji Bellmunt 2017

*** na podstawie publikacji Balar 2017p (KEYNOTE-052)

⁺ na podstawie publikacji Rosenberg 2016

⁺⁺ na podstawie publikacji Balar 2017a

^{^^} na podstawie publikacji Pal 2018

[^] na podstawie publikacji Powles 2017 (IMvigor211)

^{^^} na podstawie publikacji Petrylak 2018

^{^^^} na podstawie publikacji Powles 2014

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie, n.e. – nie oszacowane, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych będących systematycznymi przeglądami literatury w zakresie leczenia biologicznego raka urotelialnego (Tafari 2020 i Zhang 2020). Dla pembrolizumabu zestawiono wyniki pochodzące z trzech badań, niwolumab opisano w dwóch badaniach, atezolizumab w pięciu. W przeglądach przedstawiono informacje dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) leczonych pacjentów, wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) z rozróżnieniem na odpowiedź częściową (PR) i całkowitą (CR), a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz z rozróżnieniem na TRAEs stopnia 3. i 4.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej pembrolizumab wynosiła od 10,3 do 13,0 miesięcy, w grupie stosującej niwolumab od 8,7 do 9,7 miesiąca oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9

miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pembrolizumabu niwolumabu, oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,1; 2,0-2,8; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 21,1-26,0% (pembrolizumab), 19,6-24,4% (niwolumab), oraz 13,4-26,2% (atezolizumab). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych, w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

Wyniki metaanaliz

Metaanaliza Zhang 2020 obejmowała wyniki dotyczące: wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie zawarte w 13 badaniach (ORR), rocznego przeżycia całkowitego raportowanego przez 8 badań (OS), rocznego przeżycia wolnego od progresji na podstawie 5 badań (PFS), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia (3-4 TRAE).

Po przeprowadzonej analizie wrażliwości modelu efektów losowych zidentyfikowano badania mogące stanowić źródła heterogeniczności, następnie po ich odrzuceniu przeprowadzono metaanalizę. Łączone wyniki wykazały, że średni wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego wyniósł 20% (% ORR=0,20; 95% CI: 0,18; 0,22; $I^2=38,4\%$; $p=0,078$ – wynik metaanalizy wskazuje na istotną, ale akceptowalną niejednorodność wyników), roczne przeżycie całkowite wyniosło 50% (% OS=0,50; 95% CI: 0,46; 0,53; $I^2=30,3\%$; $p=0,186$ – wynik wskazuje na istotną niejednorodność wyników) oraz roczne przeżycie wolne od progresji wyniosło 17% (% PFS=0,17; 95% CI: 0,14; 0,20; $I^2=0,0\%$; $p=0,668$ – wynik wskazuje, wysoką jednorodność wyników).

Dla punktu końcowego jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję: łączone wyniki dla pembrolizumabu (3 badania), niwolumabu (2 badania) i atezolizumabu (5 badań) wyniosły odpowiednio: 23% (% ORR=0,23; 95% CI: 0,20; 0,26; $I^2=0,0\%$; $p=0,639$ – wynik metaanalizy wskazuje na istotną, wysoką jednorodność wyników); 21 % (% ORR=0,21; 95% CI: 0,16; 0,25; $I^2=0,0\%$; $p=0,378$ – wynik wskazuje na istotną, wysoką jednorodność wyników); 17% (% ORR=0,17; 95% CI: 0,13; 0,21; $I^2=63,8\%$; $p=0,026$ – wynik wskazuje na istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników).

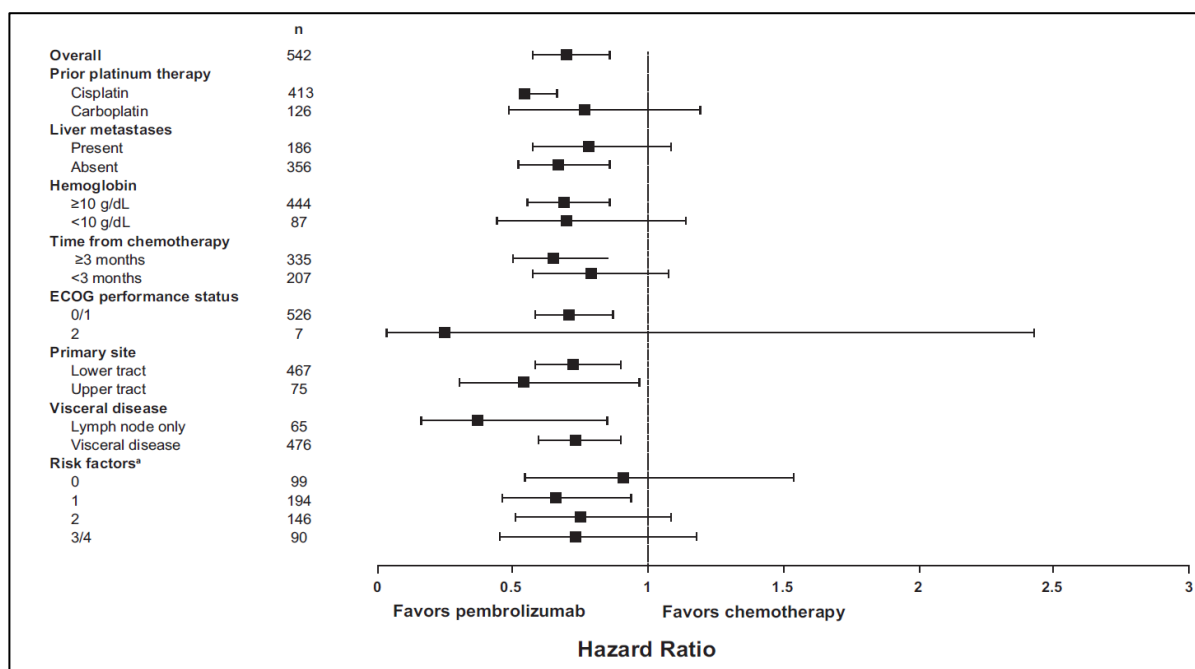
W przypadku łączenia wyników dla częstości występowania TRAE również przeprowadzono dwuetapową analizę. Po identyfikacji i wyłączeniu badań generujących niejednorodność metaanalizy wykazano, że u 65% pacjentów występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (% TRAE=0,65; 95% CI: 0,63; 0,67; $I^2=1,7\%$; $p=0,429$ – wynik metaanalizy wskazuje na istotną jednorodność wyników), natomiast wyniki dla TRAEs 3. i 4. stopnia przedstawiono w podgrupach stosujących różne interwencje: pembrolizumab, niwolumab oraz atezolizumab, które wyniosły odpowiednio: 15% (95% CI: 0,13; 0,18; $I^2=0,0\%$, $p=0,971$ – wynik wskazuje na istotną, wysoką jednorodność wyników), 19% (95% CI: 0,15; 0,23; $I^2=0,0\%$; $p=0,480$ – wynik wskazuje na istotną, wysoką jednorodność wyników) oraz 11% (95% CI: 0,06; 0,15; $I^2=83,5\%$, $p=0,000$ – wynik wskazuje na istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników).

Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. Odsetek ORR w tej populacji wyniósł 18% (95% CI: 0,15; 0,21; $I^2=61,0\%$; $p<0,01$ – wynik metaanalizy wskazuje na istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników), z czego odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) wyniósł 4% (94% CI: 0,03; 0,05; $I^2=13,0\%$; $p=0,33$ – wynik wskazuje na istotną jednorodność wyników).

Źródło: Raport Agencji nr OT.422.83.2020 dotyczącym leku Opdivo w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego (ICD-10 C67).

Do opracowań wtórnych Tafuri 2020 i Zhang 2020 włączono m.in. randomizowane badanie III fazy KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017) dotyczące stosowania pembrolizumabu w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym. W jednym z posterów konferencyjnych tego badania (De Witt 2017b) przedstawiono wyniki OS z podziałem na podgrupy według charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania. Skuteczność kliniczna w zakresie OS pembrolizumabu w grupie chorych z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód) była zbieżna z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.

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



Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej

Badanie Swami 2020 jest badaniem porównującym wyniki dotyczące skuteczności pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu w 2. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym opornych na leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny. Dane dotyczące pacjentów z rakiem urotelialnym zostały pobrane z elektronicznej bazy danych Flatiron Health opartej na dokumentacji medycznej. Baza danych Flatiron składa się z ustrukturyzowanych i nieustrukturyzowanych danych, narodowo reprezentatywnych pochodzących z rzeczywistych praktyk lokalnych i akademickich ośrodków medycznych, zbieranych od 2011 r. do chwili obecnej. Do badania włączono 609 pacjentów, z czego 196 otrzymywało pembrolizumab, 114 niwolumab oraz 299 atezolizumab. Mediana czasu obserwacji od rozpoczęcia leczenia inhibitorami PD-1/L1 wynosiła 6,1 miesiąca. Pacjenci z rakiem urotelialnym górnego odcinka dróg moczowych stanowili 24,6% ogółem, natomiast w podziale na grupy względem otrzymywanego leczenia było to 27% w grupie stosującej pembrolizumab, 21,9% w grupie stosującej niwolumab oraz 24,1% w grupie stosującej atezolizumab. Do porównania skuteczności poszczególnych interwencji wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa.

Mediana czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub śmierci (TTTDD, ang. *time to initiation of third therapy or death*) w grupie pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu wynosiła odpowiednio 4,5 miesiąca (95% CI: 3,7; 6,2), 5,3 miesiąca (95% CI: 4,0; 7,4) oraz 4,2 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,1), a wykazane różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,122$).

Mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w grupie pembrolizumabu, niwolumabu i atezolizumabu wynosiła odpowiednio 8,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,6), 8,0 miesiąca (95% CI: 5,8; 11,0), 6,4 miesiąca (95% CI: 5,0; 9,1), a wykazane różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,200$).

Przeprowadzona dodatkowo analiza w różnych podgrupach nie wykazała różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie TTTDD i OS, tj. uwzględniając m.in. płeć, rasę, obecność przerzutów do wątroby lub centralnego układu nerwowego, czy też położenie nowotworu (rak urotelialny górnego lub dolnego odcinka dróg moczowych).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Keytruda, stosowanego w monoterapii, 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, gorączka.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Keytruda jest skuteczny pod względem poprawy czasu przeżycia lub opóźnienia nasilenia się objawów choroby u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami bądź nowotworami, które rozprzestrzeniły się do innych części organizmu, lub gdy nastąpił ich nawrót. U niektórych pacjentów dla uzyskania skuteczności leku konieczne jest, aby guz wytwarzał wysoki poziom PD-L1. Lek Keytruda jest również skuteczny w zapobieganiu nawrotowi czerniaka u pacjentów po zabiegu chirurgicznym.

Działania niepożądane tego leku są możliwe do kontrolowania i podobne do działań niepożądanych innych leków przeciwnowotworowych.

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Źródło: Raport EMA/606156/2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_pl.pdf (data dostępu: 10.11.2020 r.)

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 10.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów¹</p>	<p>Rak miedniczki nerkowej:</p> <p><u>Bez przerzutów niskiego stopnia zaawansowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nefroureterektomia z mankietem ściany pęcherza ± okołoperacyjna śródpecherzykowa CTH lub • endoskopowa resekcja ± pooperacyjna CTH wewnątrz miednicy lub BCG <p><u>Bez przerzutów wysokiego stopnia zaawansowania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nefroureterektomia z mankietem ściany pęcherza i regionalna limfadenektomia ± okołoperacyjna śródpecherzykowa CTH oraz • należy rozważyć neoadjuwantową CTH u wybranych pacjentów <p><u>Choroba zaawansowana lub z przerzutami – terapia systemowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsza linia <ul style="list-style-type: none"> ○ Możliwe zastosowanie CIS: GC (1) następnie leczenie podtrzymujące AVE; DDMVAC ze wsparciem czynnikiem wzrostu (1) następnie leczenie podtrzymujące AVE ○ Przeciwwskazania do zastosowania CIS: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane: CarboGem następnie leczenie podtrzymujące AVE; ATZ (wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 lub u których nie można zastosować CTH zawierających Pt, niezależnie od ekspresji PD-L1); PEM (wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 lub u których nie można zastosować CTH zawierających Pt, niezależnie od ekspresji PD-L1) - pozostałe: GEM; GEM + paklitaksel; ifosfamid + doksorubicyna + GEM (u pacjentów z dobrą funkcją nerek i PS) ○ Druga linia – po zastosowaniu związków Pt: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane: PEM (1) - pozostałe: paklitaksel lub docetaksel; GEM; ICIs (ATZ, NIV, DRV, AVE); erdafitynib; ifosfamid + doksorubicyna + GEM; GEM + paklitaksel; DDMVAC ze wsparciem czynnikiem wzrostu ○ Druga linia – po zastosowaniu ICIs: <ul style="list-style-type: none"> - preferowane: CarboGem (u pacjentów, u których nie można zastosować CTH zawierających Pt, nie leczonych CTH); GC (u pacjentów, u których można zastosować CTH zawierającą Pt, nie leczonych CTH) - pozostałe: erdafityn b; paklitaksel lub docetaksel; GEM; GEM + paklitaksel; ifosfamid + doksorubicyna + GEM ○ Kolejne linie <ul style="list-style-type: none"> - preferowane: EV; erdafitynib - pozostałe: GEM; paklitaksel lub docetaksel; ifosfamid + doksorubicyna + GEM; GEM + paklitaksel; GC; DDMVAC ze wsparciem czynnikiem wzrostu - zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych leków <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p><i>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów²</p>	<p>Wytyczne dot. UTUC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest wykonanie RNU (siła rekomendacji: silna) • Zalecana jest otwarta RNU, jeśli nowotwór nie jest ograniczony (siła rekomendacji: słaba) • Należy całkowicie usunąć mankiety ściany pęcherza (siła rekomendacji: silna) • Zaleca się wykonanie limfadenektomii opartej na szablonie u pacjentów z UTUC naciekającym mięśnie (siła rekomendacji: silna) • Należy zaoferować okołoperacyjną CTH pacjentom z UTUC naciekającym mięśnie (siła rekomendacji: słaba) • Zalecane jest pooperacyjne wkraplanie CTH do pęcherza, w celu zmniejszenia częstości nawrotów śródpecherzowych (siła rekomendacji: silna) <p>Wytyczne dot. UTUC z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować RNU jako leczenie paliatywne objawowym pacjentom z miejscowo zaawansowanymi, resekcyjnymi guzami (siła rekomendacji: słaba) <p><u>Pierwsza linia leczenia – możliwe zastosowanie cisplatin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest stosowanie CTH skojarzonej, zawierającej CIS: GC; MVAC, najlepiej z G-CSF; HD-MVAC z G-CSF lub PCG (siła rekomendacji: silna) • Nie należy oferować skojarzenia KAR z CTH bez Pt (siła rekomendacji: silna) <p><u>Pierwsza linia leczenia – występują przeciwwskazania do zastosowania cisplatin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować ICIs: PEM lub ATZ w zależności od statusu PD-L1 (siła rekomendacji: słaba) • W przypadku ujemnego wyniku PD-L1 należy zaproponować CTH z KAR (siła rekomendacji: silna) <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować PEM pacjentom z progresją choroby w trakcie lub po skojarzonej CTH opartej na związkach Pt (siła rekomendacji: silna) • Należy zaoferować ATZ pacjentom z progresją choroby w trakcie lub po skojarzonej CTH opartej na związkach Pt (siła rekomendacji: silna) • Należy podawać WNF jako leczenie drugiego rzutu tylko wtedy, gdy immunoterapia lub CTH skojarzona nie są możliwe. WNF może być oferowana jako trzecia lub następną linię leczenia. (siła rekomendacji: silna) <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>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>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Sposób leczenia zasadniczo różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z rakiem powierzchniowym leczeni są zachowawczo za pomocą TURbt, zaś chorzy z rakiem naciekającym leczeni są radykalnie. Szczególną grupę stanowią raki nienaciekające dużego ryzyka, które obejmują raki w stopniu T1 oraz śródnałonkowe, szczególnie nawracające o dużym stopniu złośliwości.</p> <p>W stopniach Ta-T1 leczenie ma na celu zapobieganie nawrotom i progresji choroby, podczas gdy guzy w stopniach T1 G3 obciążone są dużym ryzykiem progresji co potencjalnie jest wskazaniem do przeprowadzenia cystektomii. W przypadku wyższych stopni złośliwości (T2 i więcej) cystektomię radykalną stosuje się z wyboru.</p> <p>U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej CTH. Dobór schematu leczenia zależy od wielu czynników (przede wszystkim od obecności chorób towarzyszących oraz stanu ogólnego chorych). Najczęściej stosowanymi schematami CTH w leczeniu RPM są GC oraz MVAC. Schemat GC, jako mniej toksyczny od MVAC, uważa się obecnie za standard w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego RPM. Długotrwałe przeżycia po zastosowaniu wielolekowej CTH obserwowano jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroby, płuc), z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej.</p> <p>Chorych na nieoperacyjnego raka z nałonka przejściowego o lokalizacji pozapęcherzowej (moczowód, miedniczka nerkowa) leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p>

¹ <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=604>

² <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>

ATZ – atezolizumab; **AVE** – awelumab; **BCG** – Bacillus Calmette-Guérin; **CarboGem** – schemat leczenia: karboplatyna, gemtubicyna; **CIS** – cisplatin; **CTH** – chemioterapia; **DDMVAC** – (ang. dose-dense MVAC) schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatin; z intensyfikacją dawki; **DRV** – durwalumab; **EAU** – *European Association of Urology*; **EV** – Enfortumab vedotin; **GC** – schemat leczenia: gemcytabina, cisplatin; **G-CSF** – (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; **GEM** –

gemcytabina, **HD-MVAC** – (ang. high-dose MVAC) schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; z wysoką dawką; **ICIs** – (ang. *immune checkpoint inhibitors*) immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych; **KAR** – karboplatyna; **MVAC** – schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*; **NIV** – niwolumab; **PCG** – schemat leczenia: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina; **PD-L1** – ligand receptora programowanej śmierci komórek; **PEM** – pembrolizumab; **PS** – (ang. *performance status*) stan sprawności; **Pt** – platyna; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **RNU** – radykalna nefroureterektomia; **RPM** – rak pęcherza moczowego; **TURbt** – elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego; **UTUC** – rak urotelialny górnego odcinka dróg moczowych (ang. *upper tract urothelial carcinoma*); **WNF** – winflunina

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie pembrolizumabu jako preferowanej opcji u pacjentów, u których chemioterapia oparta o pochodne platyny nie przyniosła efektów lub nie może być zastosowana (tj. w II. linii leczenia). Wg wytycznych NCCN z 2020 r. w II. linii leczenia, oprócz chemioterapii, wskazuje się również na możliwość zastosowania niwolumabu, atezolizumabu, durwalumabu, awelumabu oraz erdafitynibu. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, natomiast proces rejestracji erdafitynibu w UE jest w toku, w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora. W związku z powyższym, zdecydowano, że alternatywną technologię medyczną dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu są niwolumab oraz atezolizumab.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz technologii opcjonalnych – jak wskazano w rozdz. 5 niniejszego opracowania, technologiami alternatywnymi dla pembrolizumabu są w ocenianym wskazaniu niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) oraz atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Keytruda (pembrolizumab)		
według wniosku dołączonego do aktualnego zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z 21.10.2020	16 251,42 ^B	162 514,20 (brutto) ^B
Opdivo (niwolumab)		
według obwieszczenia MZ z 21.10.2020	2 683,32 ^{C,B}	112 699,44 (brutto) ^{B,D}
Tecentriq (atezolizumab)		
według obwieszczenia MZ z 21.10.2020	21 749,98 ^{B,E}	86 999,92 ^{B,F}

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

^C Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka po 4 ml

^D Zgodnie z ChPL Opdivo, zalecana dawka niwolumabu w leczeniu raka urotelialnego wynosi 240 mg co 2 tygodnie, oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii stanowi koszt podania 42 fiolek (7 podań po 6 fiolek)

^E Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml, 1 fiolka

^F Zgodnie z ChPL Tecentriq, zalecana dawka atezolizumabu w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego wynosi 1200 mg (1 fiolka) co 3 tygodnie, oszacowany koszt obejmuje podanie 4 fiolek

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (tj. 10 fiolek) wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 112 699,44 zł brutto (tj. ██████████ niż wnioskowany koszt pembrolizumabu).

Z kolei koszt 3-miesięcznej terapii atezolizumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 86 999,92 zł brutto (tj. ██████████ niż wnioskowany koszt pembrolizumabu).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące zawartych instrumentów dzielenia ryzyka.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Swami 2020	Swami, Umang, et al. Comparative Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Platinum-Refractory Advanced Urothelial Carcinoma. <i>The Journal of Urology</i> , 2020, 10.1097/JU.0000000000001412.
Tafari 2020	Tafari, Alessandro, et al. Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Advanced and Recurrent Urothelial Carcinoma: Meta-analysis of Single-Agent Studies. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 2020.
Zhang 2020	Zhang, F., et al. The efficacy and safety of immunotherapy targeting the PD-1 pathway for advanced urothelial carcinoma: a meta-analysis of published clinical trials. <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 2020, 1-12.

Rekomendacje kliniczne

EAU 2020	Rouprêt M., Babjuk M., Burger M., et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. European Association of Urology 2020 https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2020.pdf (data dostępu 12.11.2020)
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 6.2020 – July 16, 2020. https://www.nccn.org/
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P.L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J., Wysocki P.J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, 319-383.

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 24.08.2020)
Płużański 2014	Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORY <i>Journal of Oncology</i> , 2014, volume 64, number 4, 331–335, DOI: 10.5603/NJO.2014.0055
Raport nr OT.422.108.2019	Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 292/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6467-292-2019-zlc
Raport nr OT.422.120.2020	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 244/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7029-244-2020-zlc
Raport nr OT.422.83.2020	Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 168/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6874-168-2020-zlc
Raport nr OT.4331.31.2019	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” (nr w BIP 111/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 6.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(Carcinoma, Transitional Cell[Mesh]) OR (((Transitional Cell[Title/Abstract]) OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR malignant[Title/Abstract]) OR malignancy[Title/Abstract])"	32 150
2.	(((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (lambrolizumab[Title/Abstract])	4 060
3.	(Carcinoma, Transitional Cell[Mesh]) OR (((Transitional Cell[Title/Abstract]) OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR malignant[Title/Abstract]) OR malignancy[Title/Abstract])) AND (((((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract])) OR (lambrolizumab[Title/Abstract]))	248