



# Keytruda<sup>®</sup> (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego

Uzupełnienie wymagań minimalnych

Warszawa, 2024

---

[healthquest.pl](https://healthquest.pl)



## Autorzy



## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>



**W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.77.2024.AKP.2 z dnia 09.12.2024 r. poniżej przedstawiono odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.**

## **1 Uwaga AOTMiT:**

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych aktualnej wersji programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Należy zwrócić uwagę, że w aktualnej wersji programu do leczenia pembrolizumabem (i pozostałymi lekami finansowanymi w ramach programu) kwalifikują się pacjenci ze stanem sprawności 0-1 według kryteriów ECOG. Pierwotny projekt programu lekowego, załączony do wniosku, zakładał stosowanie pembrolizumabu u pacjentów ze stanem sprawności 0-2 według kryteriów ECOG (dla pozostałych leków uwzględniono ECOG 0-1). W związku z tym proszę o uwzględnienie w AKL, AE i BIA w wariantach podstawowym analiz pacjentów z ECOG = 0-1.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

#### Wyjaśnienie zmiany kryterium kwalifikacji do programu w oparciu o stopień sprawności wg ECOG

Zapisy programu lekowego zostały skonsultowane z ekspertami klinicznymi na spotkaniu Rady Doradczej (AdBoard) [REDACTED]. W wyniku konsultacji zaproponowano projekt programu lekowego, który uwzględniał chorych ze stanem sprawności wg ECOG 0-2. Dla takiej populacji docelowej zostały przygotowane analizy HTA (co istotne - odzwierciedlają one populację badaną w badaniu rejestracyjnym, tj. z ECOG 0-2).

Po złożeniu wniosku refundacyjnego, program został ograniczony do chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1. Wnioskodawca wyraził na etapie konsultacji z Ministrem Zdrowia prośbę o ponowne rozważenie włączenia do programu lekowego chorych ze stanem sprawności ECOG 2, z uwagi na:

- fakt, iż chorzy ze stanem sprawności ECOG 2 stanowili w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-045 jedną z badanych grup, zatem dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w badaniu rejestracyjnym pochodzą także z tej grupy chorych;
- dowody z badań RWE dowodzące skuteczności pembrolizumabu w grupie chorych na raka urotelialnego ze stanem sprawności ECOG 2 (badanie ARON-2 publikacja *Rizzo 2024*<sup>1</sup>);
- fakt, iż w przypadku wykluczenia możliwości zastosowania pembrolizumabu w programie lekowym przez chorych ze stanem sprawności ECOG 2 będą oni mogli

---

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39107651/>

otrzymać jedynie chemioterapię taksanami (paklitaksel, docetaksel). Należy mieć na uwadze, że terapia taksanami nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu (off-label) i charakteryzuje się suboptymalną skutecznością (odsetek odpowiedzi obiektywnych jedynie około 11%) oraz nie ma udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego (por.: *Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej*<sup>2</sup>);

- fakt, że terapia pembrolizumabem od grudnia 2021 r. znajduje się na liście produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych<sup>3</sup>, zatem wykluczenie z programu lekowego chorych z ECOG 2 utrzyma w mocy obecny stan, tj. całkowity brak dostępu do terapii pembrolizumabem w leczeniu raka urotelialnego, która jako jedyna we wnioskowanym wskazaniu jest leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny (por.: *Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej*, strona 4 oraz strona 14).

Wnioskodawca uprzejmie wnosi o ponowne rozważenie włączenia do zapisów programu lekowego chorych ze stanem sprawności ECOG 2, z uwagi na fakt, iż w oparciu o najnowsze dostępne dane praktyki klinicznej wydaje się, że oprócz stanu sprawności ogólnej chorych z ECOG 2, równie istotną rolę pełnią inne czynniki prognostyczne, a w opinii autorów badania Rizzo 2024 terapia pembrolizumabem u chorych z ECOG 2 jest skuteczna.

**Odnosnie do uwagi AOTMiT poniżej przedstawiono uzasadnienie nt. braku możliwości podziału wyników analizy klinicznej i ekonomicznej względem klasyfikacji ECOG (chorzy 0/1 vs 2) oraz opisano sposoby korekty analizy wpływu na budżet:**

1. Kwestia stratyfikacji w badaniu Keynote-045

Chorzy w stanie sprawności ECOG 2 byli uczestnikami badania rejestracyjnego Keynote-045 dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Randomizacja w badaniu Keynote-045 przeprowadzona została ze stratyfikacją uwzględniającą wynik w skali ECOG (0/1 vs 2), przy czym celem stratyfikacji był równomierny rozdział chorych ze stanem sprawności ECOG 2 na grupę badaną i kontrolną. Celem stratyfikacji uwzględniającej wynik w skali ECOG (0/1 vs 2) nie było

---

<sup>2</sup> Wysocki PJ et al.: *Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej*, *Onkol Prakt Klin Edu.*, ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-656

<sup>3</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologii-lekowych5>

wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie terapii badanej i kontrolnej w podgrupie chorych z ECOG 2.

2. Spełnienie dodatkowych warunków kwalifikacji w przypadku ECOG 2  
Chorzy w stanie sprawności ECOG 2 byli włączani do badania Keynote-045 w przypadku spełnienia dodatkowych warunków takich jak:
  - brak przerzutów do wątroby,
  - poziom hemoglobiny  $\geq 10$  g/dl,
  - czas od ostatniej chemioterapii  $\geq 3$  mies.

Oznacza to, iż chorzy w stanie sprawności ECOG 2 otrzymali w badaniu rejestracyjnym leczenie pembrolizumabem lub chemioterapią, jeżeli spełnili powyższe warunki.

3. Liczebność pacjentów z ECOG 2 w badaniu Keynote-045  
Populacja pacjentów z ECOG 2 w badaniu Keynote-045 liczyła 6 chorych (1,1% całkowitej populacji w badaniu). Wykonanie analiz AKL i AE dotyczących porównania skuteczności / bezpieczeństwa oraz kosztowej efektywności na podstawie wyników analiz w podgrupach (tj. chorzy z ECOG 0/1 vs chorzy z ECOG 2) stosowania pembrolizumabu w przypadku tej nielicznej grupy obarczone jest wysokim ryzykiem błędu. Niemożliwe było również wykluczenie pacjentów z ECOG 2 z analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy, z uwagi na małą liczebność tej podgrupy chorych.

**Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej fakty, należy uznać, że podział wyników analizy klinicznej i ekonomicznej ze względu na stopień sprawności chorych (osobno chorzy ECOG 0/1, osobno chorzy ECOG 2) jest obiektywnie niemożliwy, zatem przedłożone analizy odzwierciedlają zarówno sytuację kliniczną pacjentów z ECOG 0-1, jak i ECOG 2.**

W ramach dostosowania dokumentu analizy klinicznej do uwag Agencji, 16 grudnia 2024 roku wykonano przegląd publikacji RWE w bazie PubMed dotyczący skuteczności leczenia pembrolizumabem pacjentów chorych na raka urotelialnego, leczonych uprzednio chemioterapią ze stanem sprawności ECOG 2. W wyniku przeglądu do analizy skuteczności praktycznej włączono publikację Rizzo 2024, opisującą badanie retrospektywne ARON-2 (opisano ją w załączonym dokumencie AKL).

**W przypadku analizy wpływu na budżet,** w wariantach podstawowym analizy (oraz w analizie wrażliwości) przyjęto, iż populację docelową stanowią będą wyłącznie pacjenci z ECOG 0-1 (co jest zgodne z obecnym kształtem programu lekowego). W związku z tym zmodyfikowano pierwotnie przyjęte liczebności populacji, tj. [REDAKTOWANE]. Do dokumentu analizy wpływu na budżet dołączono aneks (BIA Keytruda 2024. Aneks 3), w którym przedstawiono wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej wyłącznie w populacji pacjentów z ECOG 2. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie liczebności populacji w poszczególnych podgrupach.

**Tab. 1. Liczebność populacji w zależności od ECOG.**

Stan sprawności wg kryteriów ECOG	Liczebność populacji	
	I rok analizy	II rok analizy
0-2	■	■
0-1	■	■
2	■	■

## 2 Uwaga AOTMiT:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia):

- a) Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 14.08.2024 r. Proszę o aktualizację analiz o wytyczne kliniczne (EAU 2024) i rekomendacje refundacyjne opublikowane między datą wyszukiwania przedstawionego w APD a dniem złożenia wniosku.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument APD został zaktualizowany (rozdział 2.1.7).

Powtórzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych i zaktualizowano następujące wytyczne:

- EAU z 2024 roku (rak pęcherza moczowego oraz rak nabłonka górnych dróg moczowych),
- AHS z 2024 roku (w tym oprawiono odniesienie referencyjne do wytycznych AHS z 2022 i 2023 roku - odwołano się jedynie do najnowszych wytycznych z 2024 roku),
- NCCN z 2024,
- stanowisko Polskich Ekspertów z 2024 roku.

- b) Dane dotyczące zapadalności na nowotwory złośliwe układu moczowego zostały przedstawione na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i obejmują lata 1999-2021, podczas gdy dostępne są aktualniejsze dane (KRN 2022). Proszę o aktualizację powyższych danych.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument APD został zaktualizowany (rozdział 2.1.5). Zaktualizowano informacje dotyczące liczby zgonów oraz liczby zachorowań o 2022 rok (7 458 zachorowań na raka dróg moczowych (C65, C66, C67, C68) w Polsce wśród kobiet i mężczyzn).

Po dokonaniu aktualizacji danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów stwierdzono, że uzyskane wyniki mieszczą się w zakresie założeń analizy wpływu na budżet dotyczących ekstrapolacji liczby zachorowań. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń, gdyż uznano nie zmieniają one kierunku wnioskowania.

- c) W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) nie została uwzględniona rekomendacja refundacyjna PHARMAC z kwietnia 2019 roku oraz października 2023 roku.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument APD został zaktualizowany (rozdział 3.2.5).

Dodano rekomendacje refundacyjne PHARMAC z kwietnia 2019 roku oraz października 2023 roku.

- d) Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku (w tym dowodów dotyczących stosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem urotelialnym i stopniem sprawności ECOG=2).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument APD został zaktualizowany.

W rozdziale dotyczącym Rekomendacji i wytycznych klinicznych dodano informacje o stopniu ECOG, który pojawił się w wytycznych PTOK 2022, NCCN 2024 oraz EAU 2024 (rozdział 2.1.7). Rozdział 3.2.5. został zaktualizowany o informacje o stopniu ECOG w wytycznych, o ile o nim wspomniano (AOTMiT 2019, SMC 2018 oraz PHARMAC 2019).

Agencja SMC wskazuje na korzyści w przeżyciu całkowitym na podstawie wyników badania III fazy KEYNOTE, w którym pacjenci z ECOG 2 byli włączeni pod warunkiem braku dodatkowych niekorzystnych czynników rokowniczych.

### **3 Uwaga AOTMiT:**

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu nie zawiera charakterystyki grupy osób badanych (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej nie zawiera informacji na temat stopnia sprawności pacjentów wg ECOG).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokumenty AKL został zaktualizowany (rozdział 9 - analiza skuteczności praktycznej).

Uzupełniono informacje dotyczące charakterystyki grupy osób badanych, w tym stopień sprawności pacjentów wg ECOG oraz kryteria włączenia i wykluczenia do badań.

#### 4 Uwaga AOTMiT:

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) W analizie koszt podania pembrolizumabu wyznaczono jako świadczenie: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, jednak nie uzasadniono wystarczająco przyjęcia takiego założenia. W analizie należy uwzględnić również wariant, w którym lek będzie podawany w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, a także przedstawić uzasadnienie, wraz z podaniem źródła, który z tych wariantów należy traktować jako wariant podstawowy.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie podstawowej, w przypadku terapii pembrolizumabem, przyjęto, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Dobór świadczenia podyktowany był następującymi kwestiami:

- krótki czas podania leku – pembrolizumab podawany jest we wlewie 30-minutowym;
- brak specyficznych wymogów dotyczących dostępu do sprzętu ratunkowego czy konieczności zastosowania premedykacji w długotrwałych wlewach (w przeciwieństwie do podania paklitakselu<sup>4</sup>, gdzie wymagana jest premedykacja dożylna - trzy wlewy sterydów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H<sub>2</sub>, trwające każdy nawet do 1 godziny)
- doświadczenie pracowników ochrony zdrowia w podawaniu pembrolizumabu – w Polsce pembrolizumab stosowany jest w różnych jednostkach chorobowych od niemal 10 lat,
- projekt Ministerstwa Zdrowia „Odwrócona piramida świadczeń” – podanie pembrolizumabu w ramach opieki ambulatoryjnej stanowi odpowiedź na konieczność zmiany organizacji udzielania świadczeń i przeniesienia ciężaru ich realizacji do AOS.

W obliczu powyższych argumentów, Wnioskodawca uznał, że rozliczenie podania pembrolizumabu w ramach hospitalizacji spowoduje niezasadne zawyżenie kosztów w ramieniu leku Keytruda®.

Z kolei w przypadku paklitakselu, ze względu na zapis obecny w ChPL Paclitaxel: „Ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do intensywnej terapii.” oraz konieczność zastosowania długotrwałej premedykacji przyjęto, że podanie leku odbywać się będzie w ramach hospitalizacji, a zatem w ramach świadczenia: „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

---

<sup>4</sup> <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic>



Mając jednak na uwadze sugestię Agencji, w scenariuszowej analizie wrażliwości uwzględniono wariant (scenariusz F), w którym podanie pembrolizumabu będzie rozliczane w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu.

- b) W analizie przyjęto, że wizyty monitorujące w ramieniu chemioterapii będą odbywały się raz na 4 tygodnie. W związku z tym, że świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008) wykonywane i rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, założone w analizie wizyty monitorujące powinny odbywać się rzadziej tj.: raz na 2 miesiące.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wnioskodawca przyjmuje do wiadomości uwagę Agencji. Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i analizie wpływu na budżet, zmodyfikowano częstotliwość wizyt monitorujących w ramieniu chemioterapii. Przyjęto, że monitorowanie leczenia będzie odbywało się raz na 8 tygodni.

- c) W analizie nie wyjaśniono braku uwzględnienia kosztu kwalifikacji do programu lekowego.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i analizie wpływu na budżet, uwzględniono koszt ryczałtu diagnostycznego – „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym”. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony), produkt „ryczałt za diagnostykę” definiowany jest jako:

*„[...] produkt rozliczeniowy, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji i w trakcie realizacji programu lekowego, wykonywanych u świadczeniobiorcy objętego tym programem w danym roku kalendarzowym, z wyłączeniem badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do programu lekowego, z zastrzeżeniem § 24 ust. 4”.*

W związku z powyższym, należy uznać, iż kwalifikacja do PL została uwzględniona w analizach. Należy zaznaczyć, że w przypadku analizy ekonomicznej pełna kwota ryczałtu diagnostycznego za pierwszy rok terapii została doliczona w pierwszym modelowanym cyklu, tak aby uwzględnić całkowity koszt kwalifikacji do terapii w ramach programu lekowego.

Dodatkowo, co warto podkreślić, dla programu lekowego B.141.FM w „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” nie istnieje / nie jest przewidziane świadczenie: „Kwalifikacja do leczenia w programie”. Tylko wybrane programy lekowe mają wyodrębnione to świadczenie i nie jest to program B.141.FM.

## 5 Uwaga AOTMiT:

- a) BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną kolejną linię stanowili 36,8% w ramieniu pembrolizumabu oraz 32,2% w ramieniu chemioterapii. Proszę o uzasadnienie przyjęcia w analizie BIA założenia, że terapię kolejnej linii w każdym kolejnym roku analizy przyjmie [REDACTED].

### Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z uwagą Agencji, Wnioskodawca zmodyfikował odsetki przejścia na kolejną linię terapii zaimplementowane w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet. W celu zachowania spójności z założeniami analizy ekonomicznej przyjęto odsetki 36,8% w ramieniu pembrolizumabu oraz 32,2% w ramieniu chemioterapii.

Odsetki przejścia na kolejną linię leczenia równe [REDACTED] postanowiono rozważyć w ramach analizy wrażliwości (BIA Keytruda 2024. Wariant C analizy wrażliwości). Odsetki te stanowią oszacowanie własne, bazujące na założeniu, że wszyscy pacjenci przerywający leczenie pembrolizumabem lub paklitakselem + docetakselem przejdą na terapię kolejnej linii. Odsetek pacjentów przerywających leczenie oszacowano na podstawie krzywych ToT:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wariant ten przeanalizowano w celu sprawdzenia odporności wnioskowania na maksymalizację kosztów terapii kolejnej linii. Oszacowanie odsetków na podstawie krzywych ToT jest zgodne z metodologią przyjętą w analizie wpływu na budżet, w której krzywe te posłużyły do estymacji średniego czasu leczenia oraz rocznych współczynników korekty kosztów.

- b) Równocześnie zwracam się z prośbą o wyodrębnienie w populacji docelowej liczebności subpopulacji pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0, ECOG=1, a także oszacowanie, ile może wynieść liczebność populacji pacjentów z ECOG=2, w przypadku gdyby kryteria włączenia do programu lekowego dla pembrolizumabu rozszerzono o tę grupę pacjentów.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na powyższą uwagę, analizę wpływu na budżet zmodyfikowano w taki sposób, aby wariant bazowy (scenariusz podstawowy i analizy wrażliwości) dotyczył wyłącznie

pacjentów z ECOG 0-1. W tym celu skorygowano liczebności populacji, co przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 1.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o aneks, w którym przedstawiono wyniki analizy podstawowej, przy założeniu, że populację docelową stanowią pacjenci z ECOG 2. Liczebność populacji w tym wariancie została obliczona jako różnica pierwotnie przyjętych liczebności ( ) oraz liczebności populacji ECOG 0-1 ( ). Należy podkreślić, że liczebności zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych jako liczebności populacji chorych ze stopniem sprawności ECOG 0-2. Niezasadna jest zatem modyfikacja tych oszacowań.

## 6 Uwaga AOTMiT:

Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

- a) W APD nie podano danych bibliograficznych wytycznych klinicznych ASH z 2022 i 2023 roku oraz ESMO 2024;

Odpowiedź wnioskodawcy:

Dokument APD został zaktualizowany.

- b) W AE nie uwzględniono analizy ekonomicznej Slater 20211;

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na uwagę Agencji, przeprowadzono aktualizację przeglądu analiz ekonomicznych oraz przeglądu użyteczności. Analizę ekonomiczną uzupełniono o omówienie analizy opisaną w publikacji:

- Slater R. L., Lai Y., Zhong Y., Li H. i in., The cost effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy or atezolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma in the United States, *J Med Econ*, 23 (9): 967-977, 2020.

- c) W BIA do oszacowania populacji pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu lekowego ze względu na konieczność spełnienia kryteriów włączenia, wykorzystano odsetek (84,7%) z publikacji Niegisch 2028, której nie można zidentyfikować (link w bibliografii prowadzi do publikacji Galsky 2013, w której nie odnaleziono ww. wartości).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Bibliografię uzupełniono o odpowiednie odniesienie literaturowe do publikacji Niegisch 2018. Ponadto, w związku z modyfikacją założeń analizy podstawowej, dokonano zmiany

zaimplementowanego odsetka pacjentów spełniających kryteria programu lekowego dotyczące stopnia sprawności.

#### **7 Uwaga AOTMiT:**

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych komunikatów DGL oraz aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizach zaktualizowano informacje dotyczące:

- progu opłacalności,
- Obwieszczenia MZ (biorąc pod uwagę termin złożenia wniosku, w analizach wykorzystano dane z Obwieszczenia z dnia 18 września),
- komunikatu DGL,
- raportu refundacyjnego.

Przeprowadzono aktualizację wyników analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

#### **8 Uwaga AOTMiT:**

Ponadto, ze względu na prośbę Ministra Zdrowia o wydanie opinii w sprawie włączenia do terapii pembrolizumabem pacjentów ze stanem sprawności ECOG = 2, proszę o przedstawienie w każdej z analiz farmakoekonomicznych wariantu dodatkowego, uwzględniającego tych pacjentów.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

Odpowiedź do powyższej uwagi jest spójna z uzasadnieniem do Uwagi AOTMiT 1.