



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:**

„Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym
(ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.77.2024

Data ukończenia: 16 stycznia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Service;
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPI	inhibitor punktu kontrolnego (Checkpoint Inhibitor)
CPS	łączny wynik pozytywny (Combined Positive Score),
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFS	czas przeżycia bez objawów choroby (Disease-Free Survival),
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
EV	Enfortumab wedotyny
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGFR	receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną;
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MVAC	skojarzenie cisplatyny; metotreksatu; winblastyny i doksorubicyny;
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network;
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS-	całkowite przeżycie
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki typu 1 (programmed cell death ligand 1)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PS	stan sprawności,
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UC	rak pęcherza moczowego (urothelial cancer),
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	45
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3. Komentarz Agencji.....	46

5. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2. Wyniki analizy progowej	55
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	62
5.4. Komentarz Agencji.....	62
6. Ocena analizy wpływu na budżet	64
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	65
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	70
6.4. Komentarz Agencji.....	70
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	74
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11. Kluczowe informacje i wnioski	78
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	81
13. Źródła	82
14. Załączniki	85

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.11.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3327.2024.20.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml,
GTIN: 05901549325126

- Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego B.141.FM.Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66,
C67, C68)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Pembrolizumab
Dawkowanie	<i>Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. (...)</i> <i>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.(...)</i>
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>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 mikrośrodkowisku guza.</i> <i>Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodkowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedź guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.</i>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym <i>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).</i> 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) <i>histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;</i> 2) <i>obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;</i> 3) <i>stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG;</i> 4) <i>wiek 18 lat i powyżej;</i> 5) <i>nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);</i> 6) <i>nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</i> 7) <i>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii</i>

	<p>stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem:</p> <p>12) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;</p> <p>13) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny;</p> <p>14) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.
Kryteria wyłączenia	<p>1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii awelumabem, enfortumabem wedotyną lub pembrolizumabem;</p> <p>2) (...)</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG</p> <p>5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni – dotyczy terapii pembrolizumabem;</p> <p>8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>9) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>
Dawkowanie w PL	<p>3) Dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni;</p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.</p>

Źródło: ChPL Keytruda, Projekt PL B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/15/1024/002</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.</p> <p>Rak urotelialny: 24 sierpnia 2017 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane</p>

	<p>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>Pozostałe wskazania zarejestrowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czerniak • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) • Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) • Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma) • Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient) • Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer) • Rak szyjki macicy • Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction) • Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma) • Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma) • Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer) • Rak przetyku
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu</p> <p><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u></p> <p>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.</p> <p>Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. (...)

Źródło: ChPL Keytruda, EPAR Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda we wskazaniu rak urotelialny był przedmiotem oceny Agencji 3 razy:

- w 2019 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD -10 C65, C66, C67, C68)” (zlecenie MZ 111/2019 BIP AOTMiT²);
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: w 2020 r. we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny (zlecenie MZ 76/2020 BIP AOTMiT³) oraz w 2019 r. we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) (zlecenie MZ 311/2019 BIP AOTMiT⁴).

W 2019 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r. było pozytywne pod warunkiem ograniczenia leczenia pembrolizumabem do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, ze względu na brak dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 . Rekomendacja Prezesa

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc?highlight=WyJrZXI0cnVkYSJd>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7096-276-2020-zlc?highlight=WyJrZXI0cnVkYSJd>

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6520-311-2019-zlc?highlight=WyJrZXI0cnVkYSJd>

AOTMiT nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. była pozytywnie pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Dwa wnioski dot. refundacji leku Keytruda w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych były zaopiniowane pozytywnie. Pierwszy z wniosków dotyczył wskazania: leczenie raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Agencji wskazały na zasadność finansowania pembrolizumabu w tym wskazaniu. Drugi wniosek dotyczył wskazania: rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Obie opinie – Rady Przejrzystości oraz Agencji wskazały na zasadność finansowania pembrolizumabu w tym wskazaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Wniosek refundacyjny	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, 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 stanowiska:</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 anty-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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 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 rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.</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>
Ocena w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL)	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rak przejściowonabłonkowy miedniczki nerkowej to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych. 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%.</p> <p>Niniejszy wniosek dotyczy chorego po nefrektomii lewostronnej, 3 cyklach chemioterapii opartej na cisplatynie z gemcytabinie (przerwanej z powodu ostrego zespołu wieńcowego), z przerzutami do pęcherza moczowego, po zabiegu cystektomii radykalnej, po której stwierdzono zmianę węzłową w przestrzeni zaotrzewnowej, zmiany w wątrobie oraz wznówę raka urotelialnego miedniczki w okolicy lewej tętnicy nerkowej.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. (...)</p> <p>Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>
<p>Opinia Agencji nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Pod uwagę wzięto fakt, że wskazanie, którego dotyczy zlecenie jest wskazaniem rejestracyjnym leku Keytruda. (...)</p> <p>W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie. (...)</p>
<p>Opinia Agencji nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.</p>

Lek Keytruda podlegał ocenie AOTMiT również w innych wskazaniach. Oceniane wskazania obejmowały zasadność finansowania pembrolizumabu w nowotworach: szyjki macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przełyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Natomiast wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia: mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyniowego kości, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

W ramach wniosków refundacyjnych we wskazaniu rak urotelialny ocenie podlegały również: niwolumab (Opdivo) (w 2023 r. we wskazaniu: rak urotelialny naciekający mięśniówkę (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68) (zlecenie 21/2023 BIP AOTMiT⁵) i w 2019 r. we wskazaniu: nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny) i awelumab (Bavencio) (w 2021 r.⁶ w ramach wniosku refundacyjnego we wskazaniu rak urotelialny (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) (zlecenie 169/2021 BIP AOTMiT)).

Ponadto od listopada 2023 r. w ramach Funduszu Medycznego refundacji podlega lek Padcev (enfortumab wedotyry). Lek w 2023 r. znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności⁷. Wskazanie obejmuje monoterapię raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii).

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8019-21-2023-zlc>

⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7592-169-2021-zlc>

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/tli/8010-wykaz-tli-2023?highlight=WyJwYWRjZXYiXQ==>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0, Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Wnioskowane wskazanie mieści się w obrębie wskazania zarejestrowanego i jest zawężone przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności 0-1 według kryteriów ECOG. Ponadto w kryteriach kwalifikacji doprecyzowane umiejscowienie raka urotelialnego (rak pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Keytruda w ocenianym wskazaniu będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego B.141.FM.Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68). Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie leku Keytruda w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab. Zaproponowane warunki są zgodne z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), 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 nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawkczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, opinia ekspertów PTOK 2024

Rokowanie

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. *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. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10–20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.*

Źródło: AWA Bavencio, OT.4231.58.2021, APD Keytruda, opinia ekspertów PTOK 2024

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Do programu B.141FM mogą się kwalifikować pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C61, C65, C66, C67 i C68.

Według danych NFZ spośród tych rozpoznań w Polsce najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z rozpoznaniem C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. W 2024 roku było to 176 tys. pacjentów w Polsce. Kolejną grupą co do wielkości są pacjenci z rozpoznaniem C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – 39,5 tys. pacjentów w 2024 r.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ujętymi w ramach programu lekowego B.141FM

Liczba pacjentów w wieku 18 lat i powyżej		Rok				
		2020	2021	2022	2023	2024
Z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym, wraz z podkodami)	C61	135 400	140 982	152 512	170 206	176 289
	C65	2 318	2 513	2 608	2 981	2 741
	C66	1 301	1 359	1 417	1 685	1 629
	C67	39 262	40 023	40 297	43 053	39 566
	C68	337	332	310	445	304

Kody ICD-10 (rozpoznanie główne lub współistniejące, wraz z podkodami):

C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej

C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu

C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego

C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego

Stanowiska eksperckie

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie: od Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż i Dr n. med. Wiesław Bala – Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej oraz od Dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, p.o. Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym.

Eksperti szacują, że liczba dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny może wynosić od 3000 do 6000 osób, z czego spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego będzie od 1000 do 1500 osób. Według dwóch ekspertów wśród tych pacjentów oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją u 500 osób, według trzeciego eksperta – u 200 osób.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Populacja		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy		
		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	Ogółem	ok. 3 000	ok. 2 000	ok. 1000	6 000	1 500	500	-	1 600 *	200
	spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	ok. 1 500	ok. 1 000	ok. 500	1 000	700	500	-	250 **	200
Źródło:		Onkologia Kliniczna pod redakcją prof. M. Krzakowskiego, KRN, szacunek własny			Źródło: szacunki własne			Źródło: szacunki własne		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU); <http://www.pturol.org.pl/>
- Alberta Health Service (AHS)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
- European Association of Urology (EAU); <https://uroweb.org>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.01.2025 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji w leczeniu raka urotelialnego, to jest po 15.07.2015 r.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

W wyniku przeszukiwania literatury klinicznej zidentyfikowano sześć wytycznych dotyczących leczenia raka urotelialnego: dwie wytyczne polskie (PTOK 2022, PTOK 2024), dwie ogólnoeuropejskie (EAU 2024, ESMO 2022 i 2024), jedno amerykańskie (NCCN 2024) oraz jedno kanadyjskie (ASH 2024). Zgodnie z rekomendacjami, leczenie pierwszego rzutu opiera się na chemioterapii platynowej, z zastosowaniem cisplatyny, a w przypadkach, gdy pacjent nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną, zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na karboplatynie, na przykład w połączeniu z gemcytabiną.

W przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1, którzy nie są kandydatami do chemioterapii platynowej, rekomenduje się rozpoczęcie leczenia pembrolizumabem (jako monoterapią) w pierwszej linii terapii.

Na podstawie przeglądu zaleceń dotyczących leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, w większości przypadków po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii platynowej, preferowaną opcję terapeutyczną stanowi immunoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu. Takie podejście jest zalecane przez PTOK 2022, PTOK 2024, ESMO 2022/2024, NCCN 2024.5, EAU 2024 oraz ASH 2022. Pembrolizumab jest szczególnie wskazany u pacjentów, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu platynowym, zwłaszcza w kontekście ekspresji PD-L1. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie lub którzy nie mogą otrzymać immunoterapii, rozważane mogą być alternatywne opcje terapeutyczne, takie jak enfortumab wedotyny (EV) lub erdafitynib.

Wg polskich wytycznych PTOK z 2022 roku *chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG ≥ 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A)*. Amerykańskie NCCN 2024.5 *podkreśla, że obecność zarówno przerzutów poza węzłami chłonnymi, jak i wyniku sprawności ECOG ≥ 2 , silnie predysponują do złych wyników leczenia chemioterapią. Pacjenci, którzy nie mają tych niekorzystnych czynników prognostycznych, odnoszą największe korzyści z chemioterapii. Wpływ tych czynników w kontekście inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego nie jest w pełni określony, ale nadal stanowią one ogólne wskaźniki złego rokowania. Dla większości pacjentów ryzyko dodania paklitakselu do gemcytabiny i cisplatyny przewyższa ograniczone korzyści tej kombinacji.*

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego:</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia:</u></p> <p>1. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego w kwalifikacji do leczenia systemowego pierwszej linii należy uwzględnić stan sprawności, wydolność narządową oraz choroby współistniejące (II, A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>— W razie braku przeciwwskazań w pierwszej linii leczenia zalecane są schematy chemioterapii oparte o cisplatynę (GC, HD-MVAC + G-CSF) (I, A).</p> <p>2. U chorych na przerzutowego raka urotelialnego z przeciwwskazaniami do leczenia cisplatyną zalecane jest zastosowanie gemcytabiny z karboplatyną (I, B).</p> <p>3. U chorych, którzy uzyskali co najmniej stabilizację po chemioterapii pierwszej linii opartej o gemcytabinę w skojarzeniu z pochodną platyny, wskazane jest zastosowanie leczenia podtrzymującego awelumabem (I, A).</p> <p>4. U chorych na raka urotelialnego ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można zastosować w pierwszej linii leczenia atezolizumab lub pembrolizumab (II, B).</p> <p>5. U chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG \geq 3 zaleca się wyłącznie najlepsze leczenie objawowe (I, A).</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <p>1. Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A).</p> <p>2. Leczeniem z wyboru u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii oraz immunoterapii jest enfortumab wedotyny (I, A).</p> <p>3. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować enfortumab wedotyny (I, A) lub monoterapię paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B).</p> <p>4. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani enfortumabu wedotyny, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel + gemcytabina, paklitaksel + karboplatyna (II, B).</p>
<p>PTOK 2024 (Polska)</p>	<p>Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów PTOK:</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia:</u></p> <p>1. Chemioterapia przedoperacyjna jest standardem postępowania u chorych na raka urotelialnego pęcherza moczowego naciekającego warstwę mięśniową (zaawansowanie \geq T2) (I, A).</p> <p>2. Karboplatyna nie powinna być stosowana w leczeniu neoadjuwantowym (I, A).</p> <p>3. Rekomendowanym schematem leczenia przedoperacyjnego jest schemat ddMVAC (I, A).</p> <p>4. Opcjonalne schematy leczenia przedoperacyjnego to aaMVAC oraz ddGC (II, A).</p> <p>5. Leczenie przedoperacyjne powinno trwać 8–12 tygodni (4–6 kursów) (I, A). —</p> <p>6. W przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (cecha N+) i kwalifikacji do radykalnej cystektomii leczenie przedoperacyjne należy prowadzić jak u chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, z dążeniem do podania 6 kursów chemioterapii (III, B).</p> <p>7. Leczenie przedoperacyjne nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz nie pogarsza rokowania chorych (I, A).</p> <p>8. Chorych z rozpoznaniem rzadkich postaci raka pęcherza moczowego należy kwalifikować do postępowania leczniczego/terapeutycznego indywidualnie (III, B)</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <p>1. Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu samodzielnej chemioterapii opartej o pochodne platyny jest immunoterapia w oparciu o pembrolizumab (I, A).</p> <p>2. U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii schematem EVP należy zastosować chemioterapię opartą o skojarzenie gemcytabiny i pochodnej platyny (III, B) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A).</p> <p>3. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, którzy w pierwszej linii otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią, w ramach drugiej linii należy zastosować EV (I, A) lub erdafitynib w przypadku rearanżacji genu FGFR3 (I, A).</p> <p>4. U chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej o pochodne platyny, w przypadku których nie ma możliwości zastosowania immunoterapii ani EV, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii opartej o paklitaksel, docetaksel lub winfluninę (I, B) lub schematy skojarzone paklitaksel plus gemcytabina, paklitaksel plus karboplatyna (II, B)</p>
<p>ESMO 2022 / 2024 (Europa)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka urotelialnego:</p> <p><u>Pierwsza linia terapii pierwszej w zaawansowanym raku urotelialnym (2024):</u></p> <p>1. Enfortumab wedotyny-pembrolizumab jest zalecany jako preferowana terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (UC), niezależnie od kwalifikowalności do terapii platynowej [I, A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA].</p> <p>2. Po progresji na enfortumabie wedotyny-pembrolizumabie, standardowa chemoterapia oparta na platynie bez podtrzymania awelumabem u pacjentów niewybranych do dalszego leczenia lub erdafitynib w przypadku wybranych nowotworów z mutacjami FGFR może być zalecana [IV, B].</p> <p>3. Ponowne leczenie za pomocą pojedynczego leku immunoterapeutycznego (ICI) nie jest zalecane bez dalszych dowodów [V, D].</p>

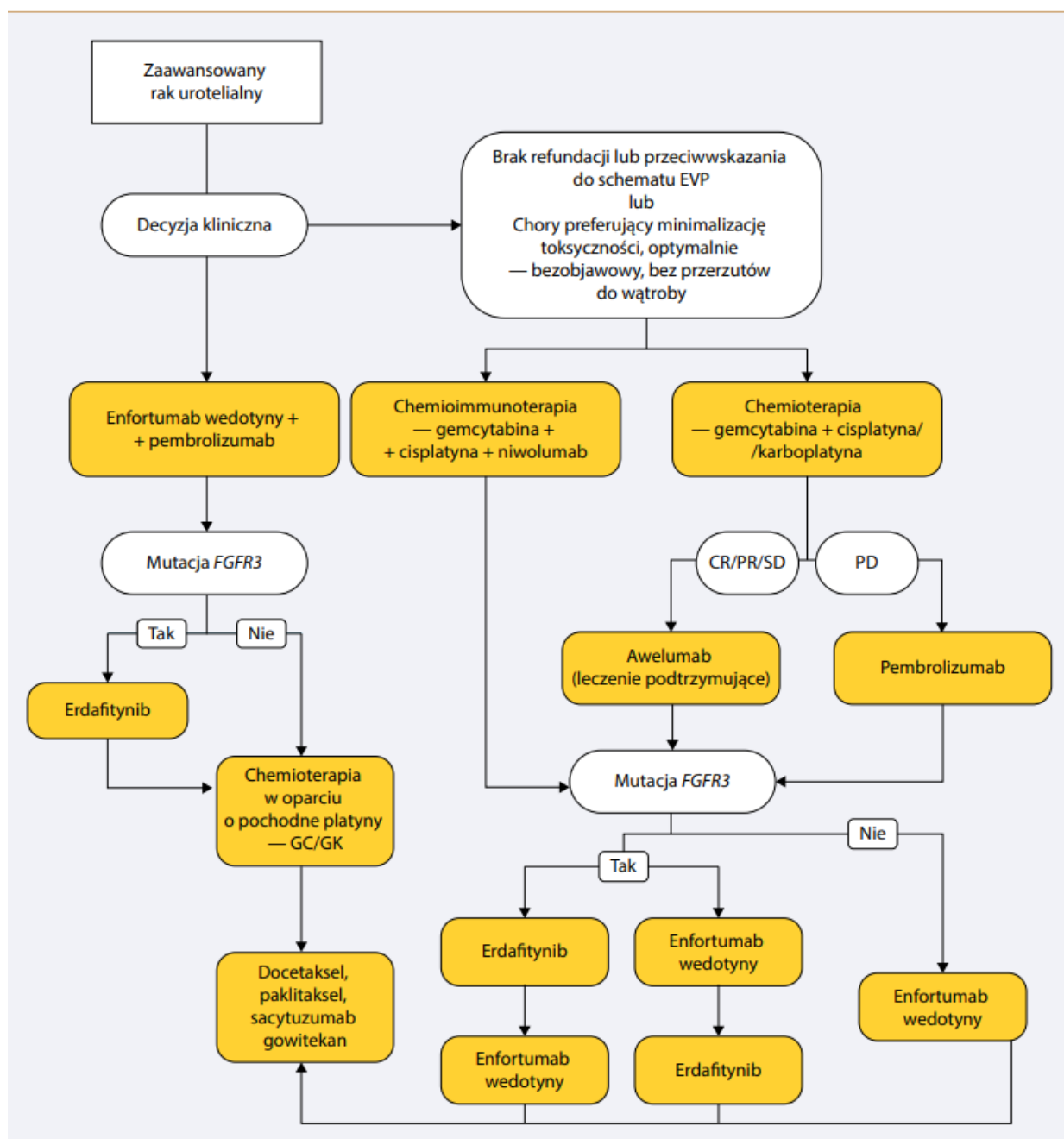
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Pacjenci, którzy nie mogą otrzymać enfortumabu wedotyny-pembrolizumabu, powinni być leczeni niwolumabem w połączeniu z maksymalnie sześcioma cyklami gemcytabiny z cisplatyną (tylko jeśli są kwalifikowani do cisplatyny) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA i EMA] lub maksymalnie sześcioma cyklami chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatyną) [I, A], a następnie podtrzymująco awelumabem (dla nowotworów, które nie wykazują progresji) [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4].</p> <p>5. Pojedyncze leki immunoterapeutyczne mają ograniczoną rolę w leczeniu raka zaawansowanego w pierwszej linii i nie powinny być rutynowo zalecane [I, D].</p> <p>6. Istnieją dwie zmiany w leczeniu po pierwszej linii chemioterapii platynowej i leczeniu ICI (podawanym równocześnie, sekwencyjnie lub jako terapia drugiego rzutu):</p> <p>7. Erdafitynib jest zalecany u pacjentów z wybranymi fuzjami i mutacjami DNA FGFR, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA].</p> <p>8. Sacituzumab govitecan może być zalecany u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie chemoterapią i ICI [III, B; ESMO-MCBS v1.1: 2; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA].</p> <p>9. W przypadku progresji po leczeniu enfortumabem wedotyny-pembrolizumabem, rozważenie leczenia alternatywnego, które nie było wcześniej stosowane, może być rozważane w terapii trzeciej i czwartej linii [V, C].</p> <p><u>Leczenie nawrotu zaawansowanego/przerzutowego raka pęcherza moczowego (2021):</u></p> <p>1. Pembrolizumab ma najsilniejsze dane w leczeniu postępu choroby po chemioterapii opartej na platynie [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4].</p> <p>2. Inne inhibitory punktów kontrolnych immunologicznych (ICIs), takie jak atezolizumab, mogą być stosowane, ale ich dowody są słabsze [II, B-III, C].</p> <p>3. Erdafitynib stanowi alternatywę dla inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych w guzach z mutacjami FGFR. Ma to jednak słabszy poziom dowodów niż pembrolizumab [III, B].</p> <p>4. Chemioterapia może być rozważana zamiast najlepszej opieki wspomagającej, gdy inne opcje są niedostępne (winflunina [II, C]; taksany [III, C]).</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego (UC) u pacjentów zdolnych do tolerowania leczenia skojarzonego z cisplatyną (2021):</u></p> <p>1. Chemioterapia oparta na cisplatynie [I, A], a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem u pacjentów, u których guzy nie postępują podczas chemioterapii, jest standardem leczenia [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4].</p> <p><u>Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do chemioterapii skojarzonej z cisplatyną (2021):</u></p> <p>1. Gemcytabina / karboplatyna [II, B], a następnie leczenie podtrzymujące awelumabem (u pacjentów, u których guzy nie postępują podczas chemioterapii), jest standardem leczenia [I, A].</p> <p>2. Atezolizumab lub pembrolizumab stanowią alternatywę dla pacjentów z biomarkerem PD-L1 dodatnim w guzach, którzy nie są kwalifikowani do chemioterapii skojarzonej z cisplatyną. Poziom dowodów jest jednak słabszy niż w przypadku chemioterapii, a następnie leczenia podtrzymującego awelumabem, a ta strategia wymaga dokładnego rozważenia [III, B].</p> <p><u>Leczenie guzów, które nawrotowo reagują po leczeniu immunoterapią w pierwszej linii (2021):</u></p> <p>1. Brakuje danych z randomizowanych badań w przypadku choroby odpornej na immunoterapię. Należy zastosować EV [III, B; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4] lub chemioterapię opartą na platynie [IV, B].</p> <p><u>Leczenie nawrotów po chemioterapii i immunoterapii (2021):</u></p> <p>1. EV jest zalecany jako standardowe leczenie w tej grupie pacjentów [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 4].</p> <p>2. Erdafitynib jest alternatywą u pacjentów z mutacjami FGFR, ale z niższym poziomem dowodów [III, B]. Chemioterapia może być rozważana zamiast najlepszej opieki wspomagającej [IV, B], jeśli klinicznie odpowiednia.</p> <p>3. Można rozważyć ponowne leczenie chemioterapią u pacjentów, którzy mają nawroty po wszystkich innych opcjach leczenia. Jednolekowa terapia taksanem lub winfluniną może być rozważana [IV, C].</p>
ASH 2022 (Kanada)	<p>Leczenie choroby miejscowo zaawansowanej: Miejscowo zaawansowany/przerzutowy rak pęcherza moczowego:</p> <p><u>Terapia pierwszej linii</u></p> <p>A. Należy rozważyć udział pacjentów w badaniach klinicznych we wszystkich liniach leczenia.</p> <p>B. Należy rozważyć wysłanie próbek pacjenta do testowania mutacji FGFR, w zależności od dostępności testu i stanu pacjenta. Na moment pisania, testowanie nie jest finansowane publicznie ani dostępne. Testowanie pomoże w planowaniu przyszłych linii leczenia.</p> <p>C. U pacjentów, którzy prezentują de novo chorobę przerzutową lub u tych, którzy rozwijają nawrotową/przerzutową chorobę po leczeniu miejscowym, podstawową terapią jest chemioterapia ogólnoustrojowa.</p> <p>D. Standardowa terapia pierwszej linii jest określana na podstawie kwalifikacji do otrzymywania leczenia opartego na cisplatynie lub karboplatynie. Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do jednej z następujących trzech grup:</p> <p>I) Kwalifikujący się do cisplatyny,</p> <p>II) Niekwalifikujący się do cisplatyny, ale kwalifikujący się do karboplatyny,</p> <p>III) Niekwalifikujący się do chemioterapii. Zobacz poniżej zalecenia dotyczące leczenia dla każdej z grup.</p> <p>E. Zalecany czas trwania leczenia to 4-6 cykli chemioterapii opartej na platynie, z przerwami na ocenę stanu pacjenta co 2-3 cykle.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>F. U pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny, preferowane są schematy zawierające cisplatynę (np. cisplatyna-gemcytabina, ddMVAC). Standardowe dawkowanie dla każdego schematu jest podane poniżej:</i></p> <p><i>i. Cisplatyna-gemcytabina (cykl 21-dniowy): cisplatyna 70 mg/m², dzień 1, gemcytabina 1250 mg/m², dni 1 i 8</i></p> <p><i>ii. ddMVAC (cykl 14-dniowy): metoteksat 30 mg/m², dzień 1, cisplatyna 70 mg/m², dzień 2, winblastyna 3 mg/m², dzień 2, doksorubicyna 30 mg/m², dzień 2, plus wsparcie GCSF.</i></p> <p><i>G. Dla pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny (CrCl <60 ml/min, PS ≥ 2, NYHA ≥ 3 niewydolność serca, ≥ stopień 2 neuropatia obwodowa, ≥ stopień 2 utrata słuchu), którzy kwalifikują się do chemioterapii opartej na karboplatynie, zalecaną chemioterapią pierwszej linii jest karboplatyna-gemcytabina. Standardowe dawkowanie jest następujące:</i></p> <p><i>i. Karboplatyna-gemcytabina (cykl 21-dniowy): karboplatyna AUC5, dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m², dni 1 i 8</i></p> <p><i>H. Dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do żadnej z powyższych opcji leczenia ogólnoustrojowego, można rozważyć alternatywne schematy leczenia, takie jak: gemcytabina-paklitaksel, gemcytabina w monoterapii, paklitaksel w monoterapii.</i></p> <p><i>I. Dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii, zaleca się najlepszą opiekę wspomagającą.</i></p> <p><u>Terapia drugiej linii:</u></p> <p><i>A. U pacjentów kwalifikujących się do leczenia, pembrolizumab powinien być rozważany u pacjentów, u których choroba postępowała po chemioterapii opartej na platynie w pierwszej linii lub u tych, którzy nawrotowo/postępująco chorowali w ciągu 12 miesięcy po otrzymaniu chemioterapii opartej na platynie w ustawieniu (neo)adjuwantowym. Standardowe dawkowanie pembrolizumabu jest następujące:</i></p> <p><i>i. Pembrolizumab (cykl 21-dniowy): 2 mg/kg do maksymalnie 200 mg dożylnie, dzień 1</i></p> <p><i>B. Ponowne leczenie schematami opartymi na platynie można rozważyć, jeśli początkowy okres wolny od progresji do platyny wynosił > 12 miesięcy.</i></p> <p><i>C. Pembrolizumab NIE JEST wskazany u pacjentów, którzy progresowali po terapii podtrzymującej alewumabem.</i></p> <p><i>D. Dla pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię wyłącznie w pierwszej linii w ramach badania klinicznego, zaleca się chemioterapię opartą na platynie, zgodnie z leczeniem pierwszej linii, jeśli pacjent się kwalifikuje i nie otrzymał wcześniej leczenia opartego na platynie. Jeśli wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na platynie (z <12-miesięcznym okresem wolnym od leczenia) i/lub pacjent nie kwalifikuje się, opcje leczenia drugiej linii są zgodne z leczeniem trzeciej linii i późniejszym.</i></p>
EAU 2024 (Europa)	<p>Zalecenia: Przerzutowy rak urotelialny (Metastatic bladder cancer mUC)</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia, jeśli pacjent kwalifikuje się do terapii skojarzonej:</u></p> <p>- enfortumab wedotyny (EV) w połączeniu z inhibitorem punktu kontrolnego (CPI) pembrolizumabem (Silne)</p> <p>Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV lub EV nie jest dostępny: chemioterapia w połączeniu z platyną (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina) z następczym leczeniem podtrzymującym przy użyciu CPI awelumabu u pacjentów z co najmniej stabilną chorobą po chemioterapii (Silne)</p> <p>Jeśli istnieją przeciwwskazania do EV (lub EV nie jest dostępny) i pacjent kwalifikuje się do cisplatyny: rozważenie leczenia cisplatyną/gemcytabiną w połączeniu z CPI niwolumabem (Silne)</p> <p>Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii inhibitorami punktów kontrolnych: chemioterapia w połączeniu z platyną (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina) (Silne)</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia, jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii skojarzonej:</u></p> <p>-pojedynczy CPI pembrolizumab lub atezolizumab w przypadku wysokiej ekspresji PD-1 (Słabe)</p> <p><u>Druga linia leczenia:</u></p> <p>Po wcześniejszym leczeniu EV + CPI: chemioterapia w połączeniu z platyną (cisplatyna lub karboplatyna plus gemcytabina) (Słabe)</p> <p>Jeśli istnieją modyfikacje FGFR: erdafitynib (Słabe)</p> <p>Rozważenie sacituzumab govitecan (Słabe)</p> <p>Rozważenie pojedynczej chemioterapii (docetaksel, paklitaksel, winflunina) (Słabe)</p> <p>Po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie +/- CPI: sprzężone przeciwciało leku enfortumab wedotyny (Silne)</p> <p>Jeśli istnieją modyfikacje FGFR: erdafitynib (Silne)</p> <p>Jeśli brak wcześniejszego CPI: pembrolizumab (Silne)</p> <p>Rozważenie sacituzumab govitecan (Słabe)</p> <p>Rozważenie pojedynczej chemioterapii (docetaksel, paklitaksel, winflunina) (Słabe)</p> <p><u>Podsumowanie dowodów:</u></p> <p>Enfortumab wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszoliniowym wykazał istotną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu do chemioterapii (1)</p> <p>Połączenie cisplatyny i gemcytabiny plus niwolumab w leczeniu pierwszej linii wykazało istotną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu do samej chemioterapii (1b)</p> <p>W leczeniu pierwszej linii, stan sprawności (PS) oraz obecność lub brak przerzutów trzewnych są niezależnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia (1b)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Chemioterapia w połączeniu z cisplatyną może osiągnąć medianę przeżycia do 14 miesięcy, a długoterminowy czas przeżycia bez objawów choroby (DFS) raportowany jest u około 15% pacjentów z chorobą w węzłach chłonnych i dobrym PS (1b)</p> <p>Chemioterapia z pojedynczym środkiem daje niskie wskaźniki odpowiedzi, które zazwyczaj są krótkotrwałe (2a)</p> <p>Chemioterapia w połączeniu z karboplatyną jest mniej skuteczna niż chemioterapia oparta na cisplatynie pod względem całkowitej odpowiedzi i przeżycia (2a)</p> <p>Nie ma określonej standardowej terapii dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (UC), którzy są niezdolni do leczenia chemioterapią platynową (2b)</p> <p>Chirurgia po chemioterapii po częściowej lub całkowitej odpowiedzi może przyczynić się do długoterminowego DFS u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów (3)</p> <p>Inhibitor PD-1 pembrolizumab został zatwierdzony dla pacjentów, którzy progresowali podczas lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie, na podstawie wyników badania III fazy. (1b)</p> <p>Enfortumab wedotyna po wcześniejszej chemioterapii platynowej i terapii immunologicznej z inhibitorami punktów kontrolnych wykazał istotną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu do chemioterapii. (1b)</p> <p>Inhibitor PD-1 atezolizumab jest zatwierdzony dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (UC), którzy są niezdolni do leczenia chemioterapią opartą na cisplatynie, w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1, zdefiniowanej jako komórki odpornościowe naciekające nowotwór w zakresie $\geq 5\%$ powierzchni guza przy użyciu testu SP142. (1b)</p> <p>Inhibitor PD-1 pembrolizumab jest zatwierdzony dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem pęcherza moczowego (UC), którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii opartej na platynie, w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1, zdefiniowanej jako CPS ≥ 10 przy użyciu platformy Dako 22C33 (zatwierdzenie EMA; zatwierdzenie FDA niezależne od statusu PD-L1). (1b)</p> <p>Połączenie chemioterapii z pembrolizumabem lub atezolizumabem oraz połączenie durwalumabu i tremelimumabu nie wykazały korzyści w zakresie całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu do samej chemioterapii opartej na platynie. (1b)</p> <p>Przełączenie na terapię podtrzymującą z inhibitorem PD-L1 awelumabem wykazało istotną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę po pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynie. (1b)</p>
<p>NCCN 2024.5 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej NCCN w onkologii: Rak pęcherza moczowego.</p> <p><u>Pierwsza linia terapii ogólnoustrojowej w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV):</u></p> <p>1. Kwalifikujący się do cisplatyny:</p> <p>A. Preferowane schematy leczenia: Pembrolizumab i enfortumab wedotyna-ejfv (kategoria 1)</p> <p>B. Inne zalecane schematy leczenia: Gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1); Niwolumab, gemcytabina i cisplatyna (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca niwolumabem (kategoria 1)</p> <p>C. Użyteczne w określonych okolicznościach: ddMVAC z wsparciem czynnika wzrostu (kategoria 1), a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1)</p> <p>2. Niekwalifikujący się do terapii cisplatyną:</p> <p>A. Preferowane schematy leczenia: Pembrolizumab i enfortumab wedotyna-ejfv (kategoria 1)</p> <p>B. Inne zalecane schematy leczenia: Gemcytabina i karboplatyna, a następnie terapia podtrzymująca awelumabem (kategoria 1a),</p> <p>C. Użyteczne w określonych okolicznościach: a. Gemcytabina, b. Gemcytabina i paklitaksel, c. Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina (dla pacjentów z dobrą funkcją nerek i dobrym stanem ogólnym), d. Pembrolizumab (dla leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę), e. Atezolizumab (tylko dla pacjentów, których guzy wyrażają PD-L1b lub którzy nie kwalifikują się do żadnej chemioterapii zawierającej platynę, niezależnie od ekspresji PD-L1) (kategoria 2B)</p> <p><u>Druga linia terapii ogólnoustrojowej w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV) (po chemioterapii platynowej lub innej):</u></p> <p>1. Preferowany schemat leczenia: Pembrolizumab (kategoria 1 po chemioterapii platynowej)</p> <p>2. Alternatywne preferowane schematy leczenia:</p> <p>A. Inhibitory punktu kontrolnego immunologicznego: a. Niwolumab, Awelumab,</p> <p>B. Erdafitynib,</p> <p>C. Enfortumab wedotyna-ejfv</p> <p>3. Inne zalecane schematy leczenia: a. Paklitaksel lub doksorubicyna, b. Gemcytabina, c. Pembrolizumab i enfortumab wedotyna-ejfv (kategoria 2B)</p> <p>4. Użyteczne w określonych okolicznościach w zależności od wcześniejszej terapii medycznej: a. Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, b. Gemcytabina i paklitaksel, c. Gemcytabina i cisplatyna, d. ddMVAC z wsparciem czynnika wzrostu</p> <p><u>Druga linia terapii ogólnoustrojowej w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV) (po inhibitorze punktu kontrolnego immunologicznego):</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preferowane schematy leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do terapii cisplatyną, nieleczonych chemioterapią: a. Enfortumab wedotyna-ejfv, b. Gemcytabina i karboplatyna, c. Erdafitynib, 2. Inne zalecane schematy leczenia: a. Paklitaksel lub doksorubicyna, b. Gemcytabina, 3. Preferowane schematy leczenia dla pacjentów kwalifikujących się do terapii cisplatyną, nieleczonych chemioterapią: a. Gemcytabina i cisplatyna, b. ddMVAC z wsparciem czynnika wzrostu, c. Erdafitynib, 4. Użyteczne w określonych okolicznościach w zależności od wcześniejszej terapii medycznej: a. Ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, b. Gemcytabina i paklitaksel <p><u>Terapia ogólnoustrojowa w kolejnych liniach leczenia w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej (stadium IV)</u></p> <p>Zaleca się udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preferowane schematy leczenia: a. Enfortumab wedotyna-ejfv (kategoria 1), b. Erdafitynib (kategoria 1), c. Erdafitynib 2. Preferowane schematy leczenia dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania cisplatyny i nie stosowali chemioterapii: a. Gemcytabina i cisplatyna, b. DDMVAC z wsparciem czynnika wzrostu, c. Erdafitynib 3. Inne zalecane schematy leczenia: a. Paklitaksel lub doksorubicyna, b. Gemcytabina, <p>Obecność zarówno przerzutów poza węzłami chłonnoymi, jak i wyniku sprawności ECOG ≥ 2, silnie predysponują do złych wyników leczenia chemioterapią. Pacjenci, którzy nie mają tych niekorzystnych czynników prognostycznych, odnoszą największe korzyści z chemioterapii. Wpływ tych czynników w kontekście inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego nie jest w pełni określony, ale nadal stanowią one ogólne wskaźniki złego rokowania. Dla większości pacjentów ryzyko dodania paklitakselu do gemcytabiny i cisplatyny przewyższa ograniczone korzyści tej kombinacji.</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; AHS – Alberta Health Service; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ESMO – European Society of Medical Oncology; EAU – European Association of Urology; GC – gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; MVAC – skojarzenie cisplatyny, metotreksatu, winblastyny i doksorubicyny; PD-L1 (programmed cell death ligand 1) – ligand programowanej śmierci komórki typu 1; aa; dd – zagęszczenie dawki; OS- całkowite przeżycie; CPS – łączny wynik pozytywny (Combined Positive Score); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; UC – rak pęcherza moczowego (urothelial cancer); FGFR – receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (Fibroblast Growth Factor Receptor); EV – Enfortumab wedotyny; PS – stan sprawności; DFS – czas przeżycia bez objawów choroby (Disease-Free Survival); CPI – inhibitor punktu kontrolnego (Checkpoint Inhibitor)



Rysunek 1. Algorytm leczenia o założeniu paliatywnym u chorych na raka urotelialnego (PTOK 2024)

GC — gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną; GK — gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną; PD (progressive disease) — progresja; PR (partial response) — częściowa odpowiedź; SD (stable disease) — stabilizacja, CR (complete response) — odpowiedź całkowita

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano trzy opinie od ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Sklodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy		
		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<i>GEM</i>	30	30						
	<i>PXL</i>	20	10						
	<i>Enfortumab vedotin*</i>	30	30	<i>Leczenie objawowe</i>	90%	70%	<i>Chemioterapia z zastosowaniem taksanów **</i>	50%	10%
	<i>MVAC</i>	20	0	<i>Taksany</i>	10%	5%	<i>BSC</i>	50%	50%
	<i>Pembro</i>	0	30						
Istotne klinicznie punkty końcowe	<p>W badaniu KEYNOTE – 045 pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite OS , mediana wyniosła 10,1m w stosunku do ramienia z chth 7,3m. , drugim istotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby i mediana wyniosła 2,1 m w stosunku do samej chth 3,3m nie stwierdzono tutaj istotnej różnicy statystycznej. Potwierdzona obiektywna odpowiedź ORR na pembrolizumabie wyniosła 21,9% w stosunku do chemioterapii 11,0%, Sześciokrotnie dłuższy czas utrzymywania się czasu do progresji DOR na pembrolizumabie 29,7 m w stosunku do 4,4 m na chemioterapii.</p>			<p>Czas do progresji choroby (PFS) Czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (cancer related OS) Jakość życia</p>			<p>Czas przeżycia całkowitego Czas wolny od progresji</p>		

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Sklodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak możliwości zastosowania w drugiej linii bardziej aktywnej opcji terapeutycznej u chorych którzy w pierwszej linii nie otrzymali terapii opartej o DDP + immunoterapia, takie są aktualne kryteria do zastosowania w drugiej linii Enfortumabu Wedotyny	Brak	Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne nie pozwalają na optymalne postępowanie u chorych na raka urotelialnego. W przypadku chorych, u których uzyskano kontrolę choroby chemioterapią pierwszej linii opartą o pochodne platyny możliwe jest postępowanie zgodne z zaleceniami towarzystw naukowych (immunoterapia podtrzymująca, następnie leczenie enfortumabem wedotyny w przypadku progresji). Natomiast u pacjentów, u których wystąpiła progresja w trakcie chemioterapii pierwszego rzutu optymalne leczenie nie jest możliwe w ramach postępowania refundowanego. Obecnie chorzy z tej grupy kwalifikowani są do chemioterapii drugiej linii (zwykle z wykorzystaniem taksanów), podczas, gdy badania kliniczne jednoznacznie wskazują, iż immunoterapia jest postępowaniem bardziej efektywnym. Dodatkowo immunoterapia drugiej linii jest od wielu lat standardem postępowania zalecanym przez towarzystwa naukowe (m.in. PTOK/PTU, ESMO, NCCN). Należy również podkreślić, iż wobec braku dostępności do immunoterapii drugiej linii chorzy ci tracą możliwość otrzymania w przyszłości enfortumabu wedotyny
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Zgodnie z rekomendacjami NCCN, ESMO wprowadzić do terapii drugiej linii w chorobie zaawansowanej - Pembrolizumab	Brak	Objęcie refundacją pembrolizumabu w ramach leczenia drugiej linii ma kardynalne znaczenie dla poprawy sytuacji chorych.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Keytruda w omawianym wskazaniu	W prawidłowo wprowadzonych kryteriach doboru pacjenta nie widzę możliwości nadużyć.	Zbyt „optymistyczna” ocena skali Zubroda	Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z stanem sprawności ECOG 0-1, z prawidłową wydolnością narządową. Nie zaobserwowano wpływu nadekspresji PD-L1.	Nie	Korzyść z zastosowania pembrolizumabu stwierdzono we wszystkich subpopulacjach

Ekspert	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Sklodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy z gorszym stanem wydolności narządowej z uwagi na zasięg choroby</i>	<i>Nie</i>	<i>Korzyść z zastosowania pembrolizumabu stwierdzono we wszystkich subpopulacjach</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę</i>	<i>Brak</i>	<i>W przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami nie dostrzegam potencjalnych problemów</i>
Inne uwagi	<i>BRAK</i>	<i>Brak</i>	przyypis analityka: Inne uwagi wymienione przez eksperta odnoszą się do tabeli z liczebnością populacji docelowej

* tylko gdy była w I-szej linii immunoterapia Avelumabem

** Chemioterapia drugiej linii stosowana jest w związku z brakiem refundacji immunoterapii w drugiej linii leczenia. Chemioterapia będzie stosowana w przypadku objęcia technologii refundacją u chorych nie spełniających kryteriów włączenia do Programu Lekowego

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO – European Society of Medical Oncology; GEM – gemcytabina; MVAC – skojarzenie cisplatyny; metotreksatu; winblastyny i doksorubicyny; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK/PTU – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/ Polskie Towarzystwo Urologiczne; PXL – paklitaksel

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2024 r. Poz. 137), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.141 FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” są:

- w ramach programu lekowego B.141 FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - awelumab;
 - niwolumab;
 - enfortumab wedotyny
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61), nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), nowotwór złośliwy moczowodu (ICD-10: C66), nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67), nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego (ICD-10: C68), z poziomem odpłatności bezpłatnie:
 - karboplatyna,
 - cisplatyna,
 - cyklofosfamid,
 - dakarbazyna,
 - doksorubicyna,
 - etopozyd,
 - gemcytabina,
 - ifosfamid (z wyjątkiem raka gruczołu krokowego),
 - winkrystyna,
 - winorelbina,
 - temozolomid (bez raka gruczołu krokowego),
 - irynotekan (wyłącznie dla ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - metotreksat (wyłącznie dla ICD-10: C66 – nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego),
 - paklitaksel (wyłącznie dla ICD-10: C67 – pęcherz moczowy),
 - octan abirateronu (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - bikalutamid (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy),
 - docetaksel (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Paklitaksel Docetaksel	<p><i>Paklitaksel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej, • Opcja rekomendowana przez wytyczne kliniczne, • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu C (chemioterapia), • Opcja uznana za terapię alternatywną przez agencje regulatorowe (EMA, FDA) i agencje HTA; • Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące paklitaksel z pembrolizumabem <p><i>Docetaksel</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej, • Opcja rekomendowana przez wytyczne kliniczne, • Opcja uznana za terapię alternatywną przez agencje regulatorowe (EMA, FDA) i agencje HTA; • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach JGP, • Dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące paklitaksel z pembrolizumabem 	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania leku pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	populacja o znacząco innym pochodzeniu niż populacja polska (np. populacja azjatycka) – różnice w genetyce, środowisku i stylu życia mogą wpływać na rozwój, progresję oraz odpowiedź na leczenie raka urotelialnego, np. w zakresie przeżycia [Chierigo 2022, Ruvolo 2021]. Kryterium to pozwala zapewnić, że wyniki analizy będą bardziej spójne i istotne dla populacji polskiej.	
Interwencja	Keytruda (pembrolizumab), stosowane zgodnie z ChPL	badania oceniające stosowanie interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel, • docetaksel. 		
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania pierwotne, • badania wtórne 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) — włączone jedynie w analizie bezpieczeństwa, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • brak publikacji pełnotekstowej, • typ publikacji: opracowania wtórne, protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania), 	
Inne kryteria		<ul style="list-style-type: none"> • listy do redakcji, • doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano dzień 8 maja 2024 r, W dniu 16 grudnia 2024 r. w bazie PubMed przeprowadzono dodatkowy przegląd dla pacjentów w stanie ECOG 2 w ramach uzupełnienia analiz.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics), Zorginstituut Nederland, (National Institute for Health Research), PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency of New Zealand), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach (PubMed) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10 stycznia 2025 roku. Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie pierwotne otwarte, z randomizacją, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny: KEYNOTE-045 – opisane w 5 publikacjach (Balar 2023, Bellmunt 2017, Bellmunt 2022, Fradet 2019, Vaughn 2018) oraz 1 abstrakcie konferencyjnym (Petrylak 2017), który nie został uwzględniony w analizach ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.
- trzy badania retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej (Dang 2022, Swami 2021, Rizzo 2024)
- czternaście przeglądów systematycznych (Bantounou 2023, Ciccarese 2019, Di Nunno 2018, Ferro 2023, Guo 2021, Gwynn 2018, Kardoust 2023, Liao 2023, Maiorano 2022, Maisch 2023, Narayan 2018, Pattanaik 2019, Rassy 2018, Rijnders 2017).

W analizie weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyniki badania pierwotnego KEYNOTE-045 i badań dotyczących skuteczności praktycznej. Odstąpiono od odrębnego przedstawiania wszystkich wyników badań wtórnych, a spośród najaktualniejszych przeglądów systematycznych do analizy włączono przegląd z metaanalizą Maisch 2023, najbardziej odpowiadający problemowi decyzyjnemu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-045 Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme LLC	Badanie 3 fazy: randomizowane, open-label, wielośrodkowe Interwencja: pembrolizumab Komparator: standardowa chemioterapia: paklitaksel lub winflunina -Wybór chemioterapii przez badacza Czas obserwacji: 14,1 miesiąca (część główna badania); 27,7 miesiąca (follow-up po 2 latach) 62,9 miesiące (follow-up po 5 latach) Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; potwierdzony cytologicznie lub histologicznie rak urotelialny miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej; rak przejściowokomórkowy lub przeważający rak przejściowokomórkowy; progresja choroby po leczeniu CT opartym o związek platyny w stadium zaawansowanym choroby lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po leczeniu CT adjuwantową lub neoadjuwantową opartą o związki platyny; po ≤2 liniach CT stosowanych w stadium zaawansowanym (przerzutowym) choroby; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v. 1.1; wynik w skali ECOG 0,1 lub 2; dostępność próbki tkanki zmiany nowotworowej uprzednio nienapromieniowanej do analizy biomarkerów; prawidłowe funkcjonowanie organów; kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy; lub są po chirurgicznej sterylizacji; lub zgadzają się na stosowanie 2 akceptowalnych metod antykoncepcyjnych; lub powstrzymują się od aktywności seksualnej na czas trwania badania przez 120 dni od ostatniej dawki pembrolizumabu lub 180 dni od ostatniej dawki paklitakselu, docetakselu lub winfluniny; mężczyźni muszą wyrazić chęć stosowania odpowiedniej metody anty-koncepcji, począwszy od pierwszej dawki badanego leku do 120 dni po ostatniej dawce pembrolizumabu lub do 180 dni po ostatniej dawce paklitakselu, docetakselu lub winfluniny.* Liczba pacjentów Razem: 542 Grupa pembrolizumab: 270: ECOG 0: 119 (44,1%) ECOG 1: 143 (53,0%) ECOG 2: 2 (0,7%) Grupa chemioterapii: 272 ECOG 0: 106 (39,0%) ECOG 1: 158 (58,1%) ECOG 2: 4 (1,5%)	Pierwszorządowy: <ul style="list-style-type: none"> OS – przeżycie całkowite PFS – przeżycie wolne od progresji Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, jakość życia bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0

*Kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdziale 22.1 AKL wnioskodawcy.

Badania skuteczności praktyczne

Dang 2022

Celem badania Dang 2022 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w kohorcie pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny. Retrospektywnie analizowano pacjentów leczonych w jednej placówce we Francji. Pierwszorządowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) po 6 miesiącach. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo. Do badania włączono 78 pacjentów.

Swami 2021

Badanie Swami 2021 dotyczyło skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych jako drugiej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii pochodnymi platyny. Analizie poddano 609

pacjentów, których dane zidentyfikowano w bazie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej - Flatiron Health. Badani w drugiej linii leczenia stosowali atezolizumab (299 pacjentów), niwolumab (114 pacjentów) lub pembrolizumab (196 pacjentów). W badaniu wyznaczono medianę czasu do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia lub śmierci (TTTTD, ang Time to Treatment After Disease Progression), medianę OS oraz porównano wyniki dla trzech inhibitorów punktów kontrolnych.

Rizzo 2024

Międzynarodowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena rzeczywistej skuteczności leku. Populacja badania obejmuje pacjentów w wieku ≥ 18 lat, którzy mają cytologicznie i/lub histologicznie potwierdzoną diagnozę zaawansowanego raka urotelialnego (UC), u których doszło do progresji lub nawrotu choroby po leczeniu opartym na terapii opartej o platyny. W tej analizie podgrup skoncentrowano się na pacjentach z wynikiem ECOG-PS 2, co oznacza pacjentów o umiarkowanie ograniczonej zdolności do wykonywania codziennych aktywności (z ograniczeniem aktywności, ale będących w stanie wykonywać podstawowe czynności samoobsługowe). Do badania włączono 1040 pacjentów z bazy danych ARON-2, z czego 167 pacjentów (16%) miało ECOG-PS 2.

Szczegółowy opis badania KEYNOTE-045 znajduje się w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy. Badania skuteczności praktycznej opisane zostały w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka oraz wyniki opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiona została w rozdziale 2.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. Dwa włączone do przeglądu opracowania Maisch 2023 oraz Narayan 2018 uzyskały ogólnie wysoką ocenę, natomiast pozostałe krytycznie niską, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Jakość badań włączonych do przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego badania z randomizacją — z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-045 oceniono na wysokie, ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów końcowych w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa.

Ocenę wiarygodności badań skuteczności praktycznej przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Badania Dang 2022 i Swami 2021 otrzymały 5, natomiast Rizzo 2024 4 z 8 możliwych punktów

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-045 dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których nastąpiła progresja po wcześniejszej chemioterapii oraz dwa badania oceniające skuteczność praktyczną. Badanie KEYNOTE-045 było obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego Cochrane ze względu na jego otwarty charakter open-label, w którym każda z zaangażowanych stron w projekt (sponsor, badacz oraz pacjent) wiedzieli jaka interwencja była stosowana. Zdecydowano się na formę open-label z kilku kluczowych powodów. Profil działań niepożądanych specyficzny dla immunoterapii i chemioterapii sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze iluzoryczne. Ponadto, trudność w skutecznym zaślepieniu wynikała z możliwości podawania aż trzech różnych substancji w grupie kontrolnej, z których winflunina wymaga najdłuższego czasu wlewu. Ze względu na te komplikacje, władze regulatory zatwierdziły projekt badania jako open-label.
2. Choć znajomość interwencji może wpływać na ocenę subiektywnych punktów końcowych, takich jak jakość życia i zdarzenia niepożądane, w kontekście pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest całkowity czas przeżycia (OS), nie ma to większego znaczenia. Warto również zaznaczyć, że ocena progresji choroby (PFS) i odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) była przeprowadzana przez niezależną komisję radiologiczną, co dodatkowo wzmacnia wiarygodność wyników badania.
3. Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu może prowadzić do rzadkich, ale charakterystycznych dla terapii immunologicznej działań niepożądanych, takich jak nadczynność lub niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc. Natomiast u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii z taksanami (jak paklitaksel, docetaksel), często obserwuje się objawy uszkodzenia szpiku kostnego, takie jak anemia (25%), neutropenia (16%) i neuropatia czuciowa (11%), które występują rzadziej u pacjentów leczonych pembrolizumabem. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie

zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Jednakże, warto zaznaczyć, że punkty końcowe, które są oceniane w oparciu o czynniki subiektywne (np. odpowiedź na leczenie, czas do progresji choroby), były analizowane przez niezależny komitet radiologiczny, który działał w sposób zaślepiony. Dodatkowo, badano również obiektywne punkty końcowe, takie jak całkowite przeżycie, które nie wymagały zaślepienia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca uwzględnił w analizie skuteczności praktycznej badanie Dang 2022, w którym autorzy wskazali ograniczenia:
 - Projekt badania zwiększał potencjalne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oraz brakujących danych. Z tego względu mogło dojść do błędnego przypisania czynników prognostycznych, co stanowi istotne źródło niepewności. W związku z tym, w celu potwierdzenia uzyskanych wyników oraz ich walidacji w kontekście praktyki klinicznej, niezbędne są dalsze badania o większej skali i mocy statystycznej.
 - Zróżnicowanie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów, które obowiązywało w badaniu, nie znajduje zastosowania w kontekście rzeczywistej praktyki klinicznej, co skutkuje mniej jednorodnymi danymi. Dodatkowo, mediana okresu obserwacji w omawianym badaniu wynosiła zaledwie 6 miesięcy, co może być niewystarczające do pełnej oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. W związku z tym, dłuższy okres obserwacji mógłby okazać się konieczny dla uzyskania bardziej wiarygodnych wyników.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *W badaniu głównym KEYNOTE-045 w ramach komparatora – chemioterapii, oprócz paklitakselu i docetakselu podawano również winfluninę. Dodatkowym ograniczeniem analizy był brak stratyfikacji odnośnie do leczenia stosowanego w ramach chemioterapii – paklitakselu, docetakselu oraz winfluniny, zamiast tego wyniki przedstawiono zbiorczo. Należy wziąć pod uwagę fakt, że badanie KEYNOTE-045 nie było zaprojektowane, do wykazania różnic pomiędzy pembrolizumabem a każdym z chemioterapeutyków osobno. Niemniej jednak, dane dla porównania pembrolizumabu z paklitakselem oraz docetakselem dla najważniejszych punktów końcowych są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach głównej analizy.*
2. *W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS). Warto jednak zaznaczyć, że odsetek pacjentów przeżywających bez progresji przez 12, 24, 36 i 48 miesięcy był istotnie wyższy w grupie otrzymującej pembrolizumab niż w grupie poddanej chemioterapii.*
3. *Kolejnym z ograniczeń analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Dodatkowo, do analizy włączono dwa badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa eksperymentalnego leczenia raka urotelialnego pembrolizumabem (Dang 2022 i Swami 2021), jednak w tych analizach nie przeprowadzono porównania z komparatorem.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu KEYNOTE-045 (Balar 2023) wykresy Kaplan-Meiera dla dwóch ramion leczenia przecinały się w okolicach 4 miesiąca. Może to zwiększać niepewność w oszacowaniach efektu, ponieważ sugeruje, że ryzyko zgonu nie jest stałe w czasie, co jest założeniem wymaganym w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa.
2. W badaniu KEYNOTE-045 istniała różnica $\geq 5\%$ między grupami leczenia w odniesieniu do kilku cech wyjściowych, takich jak: status palenia, CPS PD-L1 guza, rodzaj ostatniej terapii oraz status sprawności według skali ECOG. Cechy wyjściowe te stanowią potencjalne zmienne zakłócające, a ich nierównowaga może wprowadzić błąd systematyczny w oszacowaniach efektów w dowolnym kierunku.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

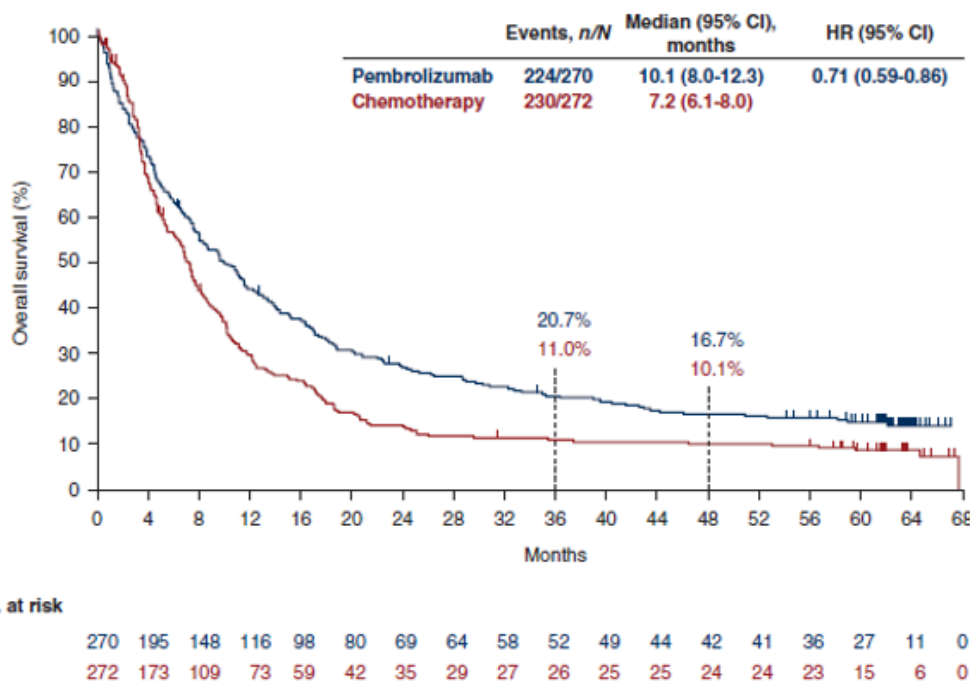
SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS, ang. overall survival)

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie całkowite (OS) w badaniu KEYNOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT	p-value
	Mediana OS (mies.) [95% CI]	Mediana OS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	10,3 [8,0; 11,8]	7,4 [6,1; 8,3]	0,73 [0,59; 0,91]	0,002
Fradet 2019 27,7 miesiąca	10,1 [8,0; 12,3]	7,3 [6,1; 8,1]	0,70 [0,57; 0,85]	<0,001
Balar 2023 62,9 miesiąca	10,1 [8,0; 12,3]	7,2 [6,1; 8,0]	0,71 [0,59; 0,86]	b.d.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; CT – chemioterapia; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; OS – przeżycie całkowite; p-value – wartość p; PEMB – pembrolizumab.



Rysunek 2. Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 - analiza z medianą czasu obserwacji 62,9 miesiąca (Balar 2023).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 12, 24, 36 i 48 miesiącu w badaniu KEYNOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	OB (mies.)	PEMB (N=270)	CT (N=272)
		Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]	Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	12	43,9 [37,8; 49,9]	30,7 [25,0; 36,7]
Fradet 2019	12	44,2 [b.d.; b.d.]	29,8 [b.d.; b.d.]

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	OB (mies.)	PEMB (N=270)	CT (N=272)
		Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]	Prawdopodobieństwo OS, % [95% CI]
27,7 miesiąca	24	26,9 [b.d.; b.d.]	14,3 [b.d.; b.d.]
Balar 2023	36	20,7 [b.d.; b.d.]	11,0 [b.d.; b.d.]
62,9 miesiąca	48	16,7 [b.d.; b.d.]	10,1 [b.d.; b.d.]

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; CT – chemioterapia; N – liczba badanych; OB – okres obserwacji; OS – przeżycie całkowite; PEMB – pembrolizumab.

Najnowsza analiza z badania KEYNOTE-045, przeprowadzona dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 62,9 miesiąca, wykazała, że leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wydłużyło przeżycie całkowite (OS) pacjentów w populacji docelowej o 3,1 miesiąca, a wartość ilorazu ryzyka wyniosła 0,71, co oznacza, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 29% w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią. W grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem odnotowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia, mierzone odsetkiem pacjentów żyjących po 12, 24, 36 i 48 miesiącach terapii.

PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS, ang. progression-free survival)

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie wolne od progresji w badaniu KEYNOTE-045.

Analiza cząstkowa Okres obserwacji (mediana)	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT	p-value
	Mediana PFS (mies.) [95% CI]	Mediana PFS (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]	
Bellmunt 2017 14,1 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,3; 3,5]	0,98 [0,81; 1,19]	0,42
Fradet 2019 27,7 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,4; 3,6]	0,96 [0,79; 1,16]	0,31295
Balar 2023 62,9 miesiąca	2,1 [2,0; 2,2]	3,3 [2,4; 3,5]	0,95 [0,79; 1,14]	b.d.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji w całej populacji.

Jednak wskaźniki przeżycia wolnego od progresji po 12 i 24 miesiącach były wyższe u pacjentów otrzymujących pembrolizumab (18,2% i 12,4%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących chemioterapię (9,9% i 3,0%) (dane nieprzedstawione w tabeli; Fradet 2019).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie w badaniu KEYNOTE-045.

Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla OR lub RD)
Bellmunt 2017: OB (mediana) 14,1 miesiąca			
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	57/270 (21,1)	31/272 (11,4)	OR=2,08 [1,29; 3,34], 0,0025
			RD=0,10 [0,04; 0,16], 0,002
			10,29 NNT [6,30; 28,14] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	19/270 (7,0)	9/272 (3,3)	OR=2,21 [0,98; 4,98], 0,0552
			RD=0,04 [0,00; 0,07], 0,049
			26,82 NNT [13,43; 10179,36] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	38/270 (14,1)	22/272 (8,1)	OR=1,86 [1,07; 3,24], 0,0281
			RD=0,06 [0,01; 0,11], 0,026
			16,71 NNT [8,89; 138,47] NNT
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	91/272 (33,5)	OR=0,42 [0,28; 0,63], 0,0000
			RD=-0,16 [-0,23; -0,09], 0,000
			6,23 NNH [4,30; 11,31] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	104/270 (38,5)	122/272 (44,9)	OR=0,77 [0,55; 1,08], 0,1351
			RD=-0,06 [-0,15; 0,02], 0,134
			15,79 NNH [6,84 NNH; 51,29 NNT]
Progresja choroby (PD)	131/270 (48,5)	90/272 (33,1)	OR=1,91 [1,35; 2,70], 0,0003

Punkt końcowy	PEMB (N=270)	CT (N=272)	PEMB vs CT
	n/N (%)	n/N (%)	Wyniki: wartość [95%CI], p (dla OR lub RD)
			RD=0,15 [0,07; 0,24], 0,000
			6,48 NNH [4,24; 13,78] NNH
Fradet 2019: OB (mediana) 27,7 miesiąca			
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	57/270 (21,1)	30/272 (11,0)	OR=2,16 [1,34; 3,48], 0,0016
			RD=0,10 [0,04; 0,16], 0,001
			9,92 NNT [6,17; 25,29] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	25/270 (9,3)	8/272 (2,9)	OR=3,37 [1,49; 7,61], 0,0035
			RD=0,06 [0,02; 0,10], 0,002
			15,83 NNT [9,69; 43,11] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	32/270 (11,9)	22/272 (8,1)	OR=1,53 [0,86; 2,70], 0,1457
			RD=0,04 [-0,01; 0,09], 0,143
			26,57 NNT [78,58 NNH; 11,36 NNT]
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	92/272 (33,8)	OR=0,41 [0,28; 0,62], 0,0000
			RD=-0,16 [-0,24; -0,09], 0,000
			6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	104/270 (38,5)	122/272 (44,9)	OR=0,77 [0,55; 1,08], 0,1351
			RD=-0,06 [-0,15; 0,02], 0,134
			15,79 NNH [6,84 NNH; 51,29 NNT]
Progresja choroby (PD)	131/270 (48,5)	90/272 (33,1)	OR=1,91 [1,35; 2,70], 0,0003
			RD=0,15 [0,07; 0,24], 0,000
			6,48 NNH [4,24; 13,78] NNH
Balar 2023: OB (mediana) 62,9 miesiąca			
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	59/270 (21,9)	30/272 (11,0)	OR=2,26 [1,40; 3,63], 0,0008
			RD=0,11 [0,05; 0,17], 0,001
			9,24 NNT [5,88; 21,53] NNT
Całkowita odpowiedź (CR)	27/270 (10,0)	8/272 (2,9)	OR=3,67 [1,63; 8,23], 0,0016
			RD=0,07 [0,03; 0,11], 0,001
			14,17 NNT [8,96; 33,84] NNT
Częściowa odpowiedź (PR)	32/270 (11,9)	22/272 (8,1)	OR=1,53 [0,86; 2,70], 0,1457
			RD=0,04 [-0,01; 0,09], 0,143
			26,57 NNT [78,58 NNH; 11,36 NNT]
Stabilizacja choroby (SD)	47/270 (17,4)	92/272 (33,8)	OR=0,41 [0,28; 0,62], 0,0000
			RD=-0,16 [-0,24; -0,09], 0,000
			6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH
Wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD)	106/270 (39,3%)	122/272 (44,9%)	OR=0,79 [0,56; 1,12], 0,1874
			RD=-0,06 [-0,14; 0,03], 0,186
			17,88 NNH [7,20 NNH; 36,97 NNT]
Progresja choroby (PD)	129/270 (47,8)	90/272 (33,1)	OR=1,85 [1,31; 2,62], 0,0005
			RD=0,15 [0,07; 0,23], 0,000
			6,81 NNH [4,37; 15,34] NNH

CI – przedział ufności; CT – chemioterapia; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OB – okres obserwacji; OR – iloraz szans; p – wartość p; PEMB – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka.

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [ORR] (NNT = 9,24[5,88; 21,53]), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą [CR] (NNT = 14,17 [8,96; 33,84]), natomiast w zakresie stabilizacji choroby [SD] (NNH = 6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH, jak i dla progresji choroby [PD] (NNH = 6,81 NNH [4,37; 15,34] NNH) wynik ten był istotny statystycznie na niekorzyść technologii wnioskowanej.

Wyniki analiz badania KEYNOTE-045 wskazują, że odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w tym odpowiedź całkowitą (CR), w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię. W najnowszej analizie z medianą czasu obserwacji wynoszącą 62,9 miesiąca, ORR osiągnęło 21,9% pacjentów w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 11,4% w grupie leczonej chemioterapią. W odniesieniu do odpowiedzi całkowitej (CR), odsetki te wynosiły odpowiednio 10,0% i 2,9%. Ponadto, choć odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź częściową (PR) był wyższy w grupie leczenia pembrolizumabem, różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

JAKOŚĆ ŻYCIA

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

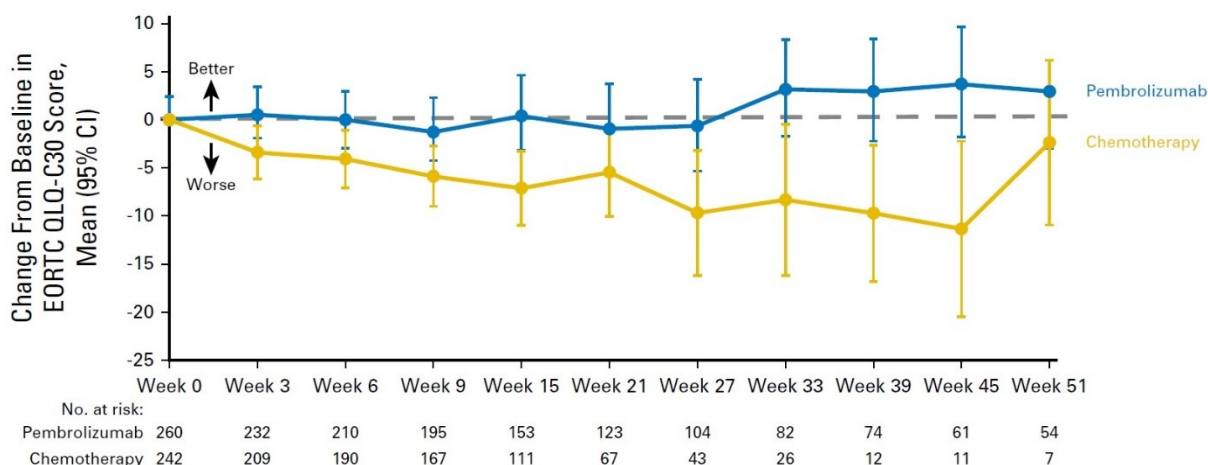
Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: zmiana w skali EORTC-QLQ-C30 od wartości wyjściowej do 15. tygodnia (Vaughn 2018).

Punkt końcowy	N PEMB/CT	PEMB	CT
Średnia wartość wyjściowa (SD)	260/242*	61,5 (23,1)	59,2 (22,1)
Średnia wartość w 15. tygodniu (SD)	157/117*	67,6 (22,6)	57,8 (19,6)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 15. tygodnia [95% CI]	266/253#	0,69 [-2,40; 3,77]	-8,36 [-11,84; -4,89]
Średnia różnica w zmianie wyniku od wartości początkowej do 15. tygodnia [95% CI], p	266/253#	9,05 [4,61; 13,50], <0,001	

* - liczba pacjentów, którzy ukończyli kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 w danym punkcie czasowym.

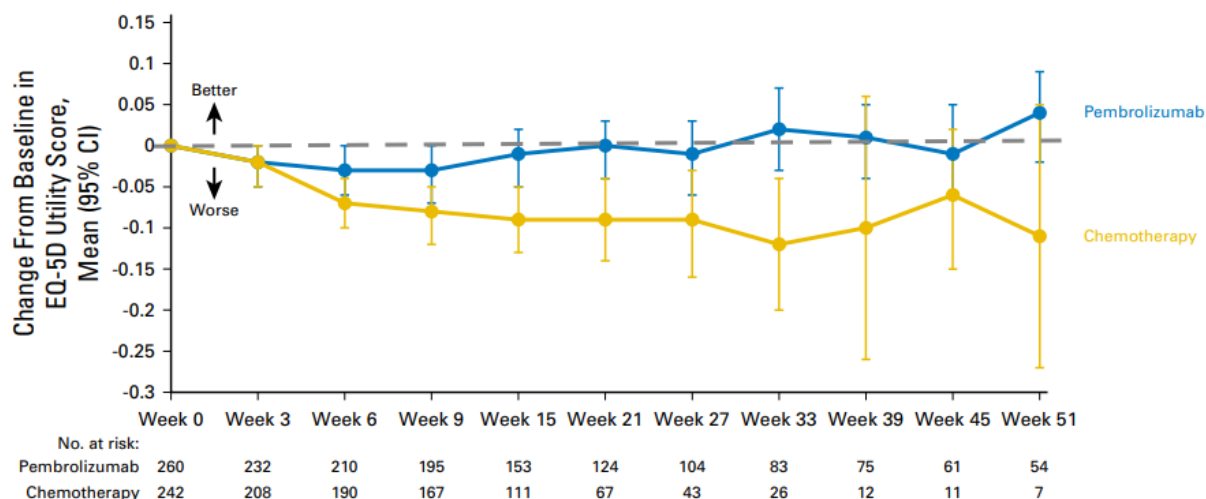
- liczba pacjentów w całkowitej populacji w analizie HRQoL.

CI – przedział ufności; CT – chemioterapia; N – liczba badanych; p – wartość p; PEMB – pembrolizumab; SD – odchylenie standardowe.



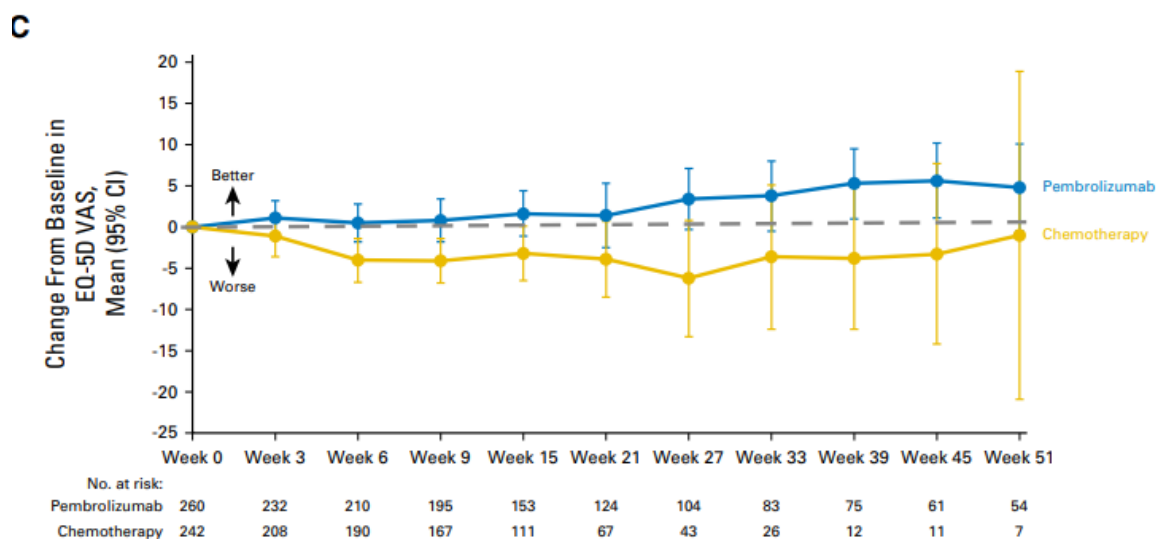
Rysunek 3. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 (Vaughn 2018).

Ogólna ocena stanu zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, wykazała stabilność u pacjentów leczonych pembrolizumabem, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię nastąpiło pogorszenie tego wskaźnika. Zaobserwowana różnica między grupami była statystycznie istotna (9,05 [4,61; 13,50], $p < 0,001$). Zmiana od wartości wyjściowej do 15. tygodnia w grupie pembrolizumabu była numerycznie lepsza niż w grupie chemioterapii we wszystkich funkcjonalnych i objawowych domenach EORTC QLQ-C30 (Rys.3) (Vaughn 2018).



Rysunek 4. Zmiana w wyniku użyteczności w oparciu o kwestionariusz EQ-5D w stosunku do wartości wyjściowej w zależności od wizyty. Dane przedstawiono jako średnia (95% CI) (Vaughn 2018).

Wyniki analiz jakości życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D wskazują, że jakość życia utrzymywała się na stałym poziomie w czasie w grupie pembrolizumabu, natomiast pogarszała się w czasie w grupie chemioterapii. Średnia zmiana (95% CI) od wartości wyjściowej do 15. tygodnia wyniosła $-0,04$ ($-0,07$ do $-0,01$) w grupie pembrolizumabu i $-0,11$ ($-0,15$ do $-0,08$) w grupie chemioterapii (Rysunek 4) (Vaughn 2018).



Rysunek 5. Zmiana stanów zdrowia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045 (Vaughn 2018).

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

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Analiza skuteczności praktycznej opierała się na trzech jednoramiennych, retrospektywnych badaniach dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego w rzeczywistej praktyce klinicznej. Charakterystyka pacjentów uwzględniająca ECOG oraz wyniki tych badań skuteczności eksperymentalnej i praktycznej dla wybranych punktów końcowych zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka pacjentów z ramienia pembrolizumabu

Charakterystyka	Dang 2022 (n=78)	Swami 2021 (n=196)	Rizzo 2024 (n=167)*
Kobiety (%)	26,9	31,6	25,0
ECOG w momencie diagnozy (%)			
0	34,6	24,5	-
1	56,4	41,8	-
2	9,0	12,8	16,0
3-4	-	5,1	-
Brak danych	-	15,8	-
Historia palenia			
Tak	65,4	62,8	-
Nie	34,6	37,2	-

*Opis dotyczy pacjentów z ECOG=2

Tabela 18. Zestawienie wyników badań skuteczności praktycznej pembrolizumabu

Punkt końcowy	Badanie				
	Dang 2022	Swami 2021	Rizzo 2024 (ECOG 0-2)	Rizzo 2024 (ECOG 0-1)	Rizzo 2024 (ECOG=2)
Mediana OS (mies.) [95% CI]	7,3 [3,8; 12,2]	8,3 [6,0; 11,6]	14,8 [12,5; 16,1]	18,2 [15,8; 22,2]	3,7 [3,2- 5,2]
Prawdopodobieństwo OS w 6. miesiącu (%) [95% CI]	61,6 [50,5; 72,6]*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Mediana PFS (mies.) [95% CI]	3,1 [1,4; 7,2]	b.d.	5,3 [4,3-97,1]	6,2 [5,5-97,1]	2,8 [2,1-3,4]
Prawdopodobieństwo PFS w 6. miesiącu (%) [95% CI]	42,3 [31,1; 53,5]*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ORR (%) [95% CI]	35,9 [25,0; 46,8]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

* - wartość oszacowana na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

CI – przedział ufności; b.d. – brak danych; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji.

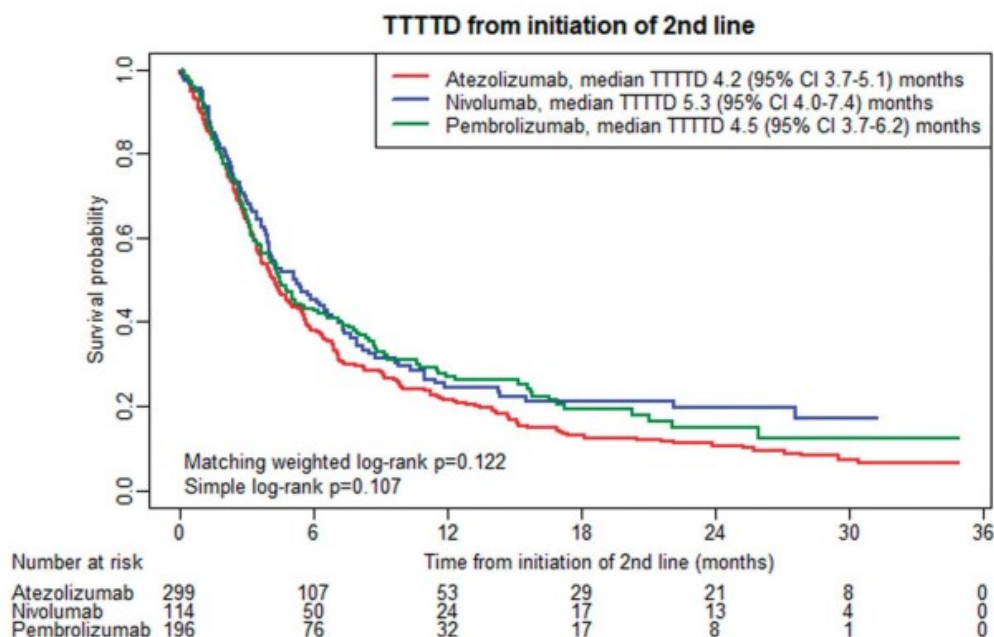
Dang 2022

W retrospektywnym badaniu leczenie pembrolizumabem mediana przeżycia (OS) wynosiła 7,3 miesiąca, a szacowany wskaźnik przeżycia (OS) po 6 miesiącach wynosił 61,5%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wynosiła 3,1 miesiąca, a szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach wynosił 42,3%. Odpowiedź obiektywna (ORR) wyniosła 35,9%.

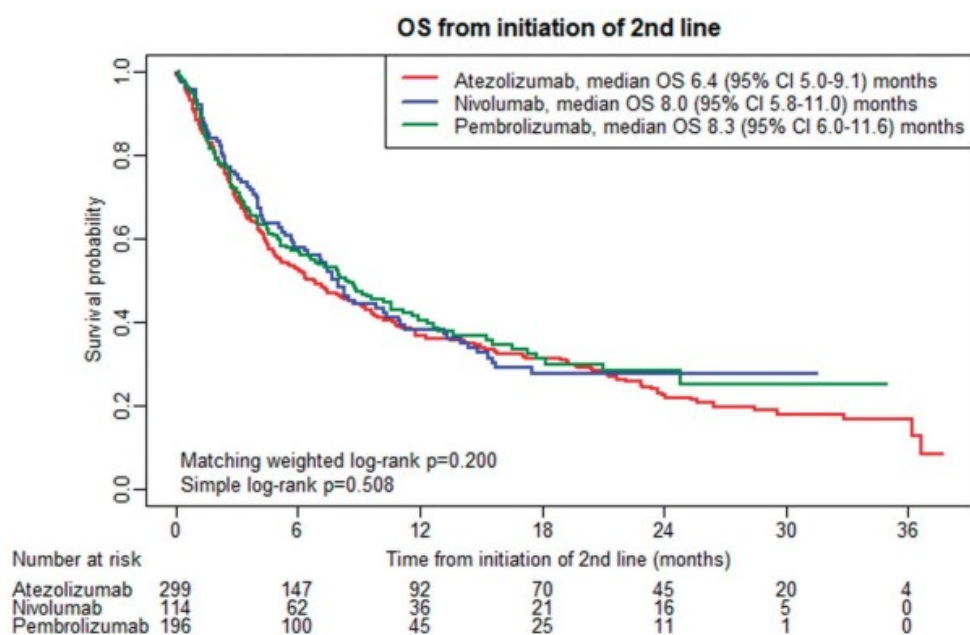
W całej populacji badanej, najlepszy wskaźnik odpowiedzi ORR wyniósł 35,9% (95% CI 25,0–46,8): 11 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), a 17 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź (PR); dodatkowo ośmiu pacjentów miało stabilną chorobę (SD), a 37 pacjentów miało progresję choroby (PD) jako najlepszą odpowiedź (47,44%).

Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 2,0 miesiąca [1,6–3,3], a średni czas wyniósł 2,7 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wynosiła 17 dni (zakres 0–97), a średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wyniósł 95,5 dni (zakres 193,8). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 30,8% (24/78).

Swami 2021



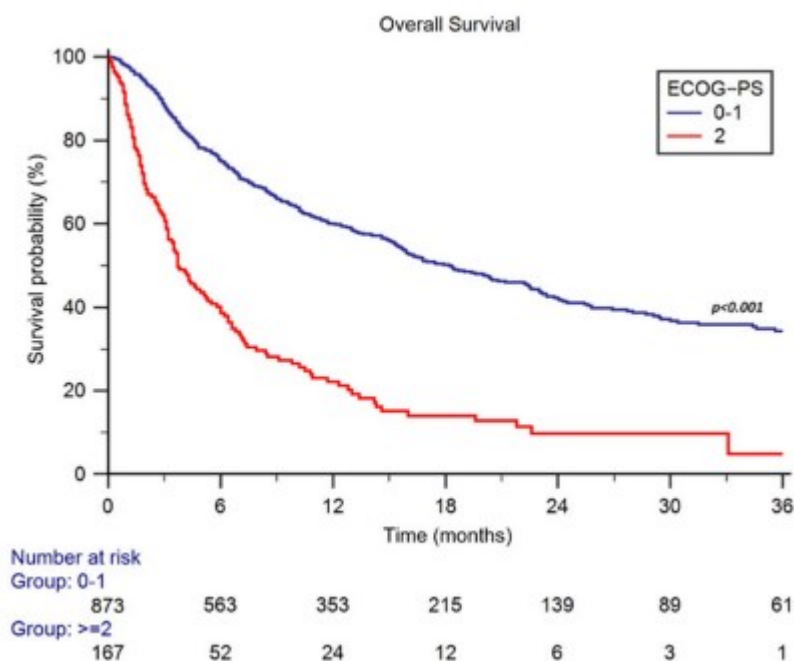
Rysunek 6. Czas do kolejnej terapii lub zgonu od rozpoczęcia drugiej linii terapii immunologicznej (Swami 2021).



Rysunek 7. Całkowite przeżycie od rozpoczęcia drugiej linii terapii immunologicznej (Swami 2021).

W kohorcie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu chemioterapią opartą na platynie, mediana czasu do rozpoczęcia leczenia po progresji choroby (TTTDD) wynosiła 4,2 miesiąca (95% CI 3,7-5,1) dla atezolizumabu, 5,3 miesiąca (95% CI 4,0-7,4) dla niwolumabu i 4,5 miesiąca (95% CI 3,7-6,2) dla pembrolizumabu (test log-rank, $p=0,107$). W analizach po dopasowaniu wagowym różnice między grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Mediana przeżycia całkowitego (OS) od rozpoczęcia leczenia atezolizumabem, niwolumabem i pembrolizumabem wynosiła odpowiednio 6,4 miesiąca (95% CI 5,0-9,1), 8,0 miesięcy (95% CI 5,8-11,0) i 8,3 miesiąca (95% CI 6,0-11,6). Analizy po dopasowaniu wagowym nie wykazały wyraźnych dowodów na różnice między inhibitorami PD-1/L1 pod względem przeżycia całkowitego ($p=0,20$ w analizie dopasowanej wagowo).

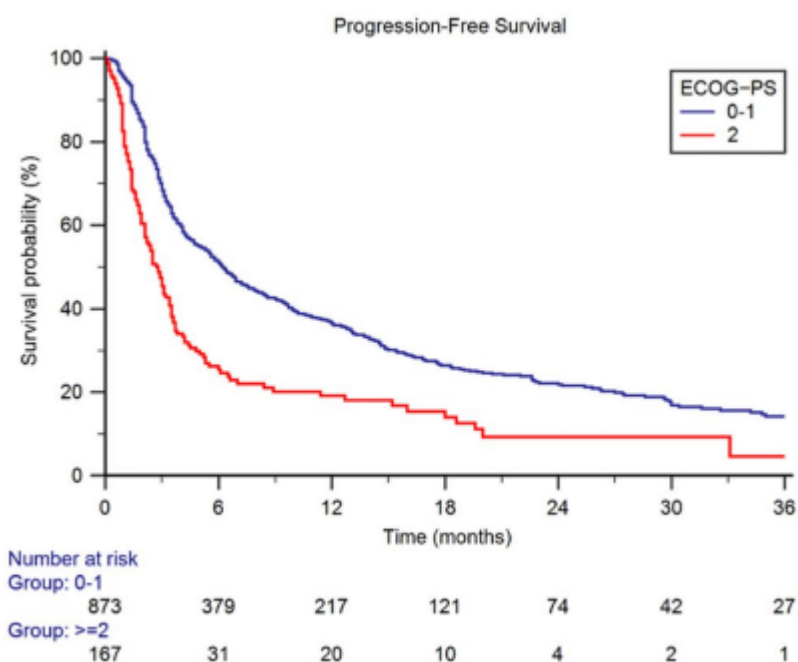
Rizzo 2024



Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z danych ARON-2, stratyfikowanych według wyniku ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-PS (Rizzo 2024).

Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 14,8 miesiąca (95% CI 12,5–16,1) w całej populacji badanej, 18,2 miesiąca (95% CI 15,8–22,2) u pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 3,7 miesiąca (95% CI 3,2–5,2) u pacjentów z ECOG-PS 2 ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic w medianie całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z ECOG-PS 2 w zależności od płci, wieku, BMI, ani statusu palenia.

Mediana OS była istotnie statystycznie różna u pacjentów z przerzutami do wątroby w porównaniu do pacjentów bez przerzutów do wątroby (2,0 miesiąca, 95% CI 1,6–3,5 vs 4,7 miesiąca, 95% CI 3,5–6,4, $p = 0,005$), podczas gdy nie stwierdzono różnic między pacjentami z przerzutami do odległych węzłów chłonnych a pacjentami bez przerzutów do węzłów (3,7 miesiąca, 95% CI 3,1–33,1 vs 3,8 miesiąca, 95% CI).



Rysunek 9. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z danych ARON-2, stratyfikowanych według wyniku ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-PS (Rizzo 2024)

Mediana przeżycia bez progresji (PFS) w całej populacji badanej wyniosła 5,3 miesiąca (95% CI 4,3–9,7), 6,2 miesiąca (95% CI 5,5–9,7) u pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 2,8 miesiąca (95% CI 2,1–3,4) u pacjentów z ECOG-PS 2. Wskaźniki PFS po 6 miesiącach i po 1 roku były wyższe u pacjentów z ECOG-PS 0–1 (51% vs 26%, $p < 0,001$; 36% vs 19%, $p = 0,011$, odpowiednio).

Nie stwierdzono istotnych różnic w medianie całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z ECOG-PS 2, podzielonych według płci, wieku, BMI, przerzutów do płuc czy kości.

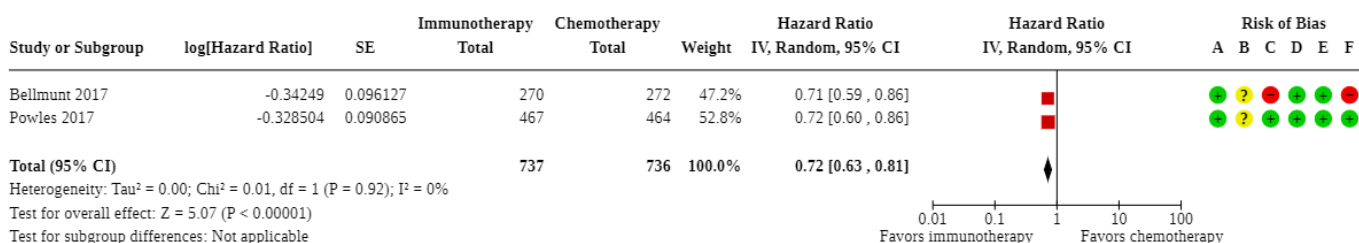
Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, 6% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), 9% odpowiedź częściową (PR), 22% stabilizację choroby (SD), a u 63% zaobserwowano progresję choroby (PD), co dało współczynnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) na poziomie 15%. Mediana całkowitego przeżycia (OS) była istotnie statystycznie różna w zależności od rodzaju odpowiedzi: NR (95% CI NR–NR), 19,6 miesiąca (95% CI 1,7–33,1), 6,6 miesiąca (95% CI 3,1–10,9) oraz 3,7 miesiąca (95% CI 3,2–5,1) u pacjentów z CR, PR, SD i PD, odpowiednio ($p = 0,035$).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) u pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR, wyniosła 19,6 miesiąca (95% CI 2,5–33,1).

OPRACOWANIA WTÓRNE

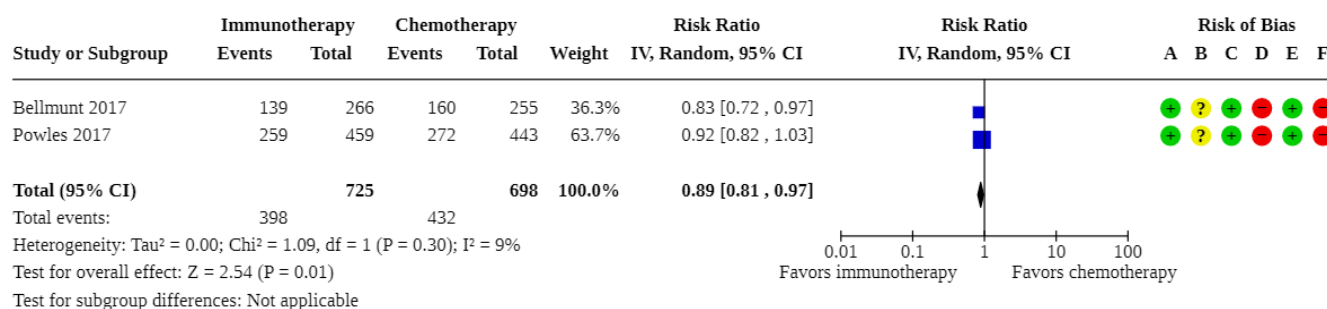
Celem analizy Maisch 2023 była ocena efektów stosowania inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu z chemioterapią jako terapii pierwszej i drugiej linii w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym.

W terapii drugiego rzutu porównano atezolizumab i pembrolizumab z docetaksemem, paklitakselem lub winfluniną.



Rysunek 10. Inhibitory punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu do jakiegokolwiek chemioterapii drugiej linii: Czas do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (Maisch 2023).

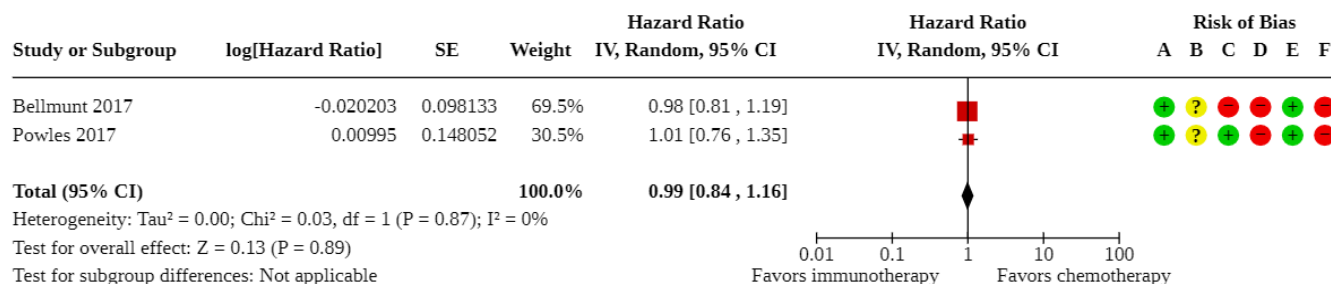
Immunoterapia może zmniejszyć ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w terapii drugiego rzutu (HR 0,72, 95% CI 0,63–0,81; I² = 0%; dwa badania, 1473 uczestników; dowody o niskiej pewności). Odpowiada to 92 zgonów na 1000 uczestników stosujących chemioterapię (winflunina, paklitaksel, docetaksel) i 59 mniej (od 95 mniej do 28 mniej) zgonów na 1000 uczestników stosujących immunoterapię po 36 miesiącach.



Rysunek 11. Inhibitory punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu do jakiegokolwiek chemioterapii drugiej linii: działania niepożądane stopniu 3–5 (Maisch 2023).

Immunoterapia może zmniejszyć występowanie działań niepożądanych w stopniu 3–5 u uczestników poddanych terapii drugiego rzutu (RR 0,89, 95% CI 0,81–0,97; I² = 9%; dwa badania, 1423 uczestników; dowody o niskiej pewności). Oznacza to 630 działań niepożądanych stopnia 3–5 na 1000 uczestników otrzymujących chemioterapię i 76 mniej (od 126 mniej do 25 mniej) działań niepożądanych stopnia 3–5 na 1000 uczestników otrzymujących immunoterapię. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane stopnia 3–5 w grupie otrzymującej immunoterapię to anemia (22 przypadki), infekcje dróg moczowych (13 przypadków) i zmęczenie (10

przypadków), a w grupie otrzymującej chemioterapię to neutropenia (117 przypadków), zmniejszenie liczby neutrofilii (32 przypadki) oraz anemia (31 przypadków).



Rysunek 12. Inhibitory punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu do jakiegokolwiek chemioterapii drugiej linii: Czas do progresji choroby (Maisch 2023).

Brak pewności czy immunoterapia drugiego rzutu zmniejsza ryzyko progresji choroby, ponieważ pewność dowodów była bardzo niska (HR 0,99, 95% CI 0,84–1,16; I² = 0%; dwa badania, 1473 uczestników; dowody o bardzo niskiej pewności).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii: zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenie niepożądane	PEMB			CT*			OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT(H) (95% CI)
	N	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek AE	250	266	94,0	250	255	98,0	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,0253	-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,017	24,67 NNT (13,55; 137,26)
AE 3.-5. Stopnia	147	266	55,3	166	255	65,1	-0,10 (-0,18; -0,01) p=0,0222	-0,10 (-0,18; -0,01) p=0,021	10,17 NNT (5,50; 67,92)
AE związane z leczeniem**	165	266	62,0	231	255	90,6	-0,29 (-0,35; -0,22) p<0,001	-0,29 (-0,35; -0,22) p=0,000	3,50 NNT (2,82; 4,61)
AE związane z leczeniem 3.-5. Stopnia	45	266	16,9	128	255	50,2	-0,33 (-0,41; -0,26) p<0,001	-0,33 (-0,41; -0,26) p=0,000	3,00 NNT (2,45; 3,90)
Ciężkie AE	105	266	39,5	104	255	40,8	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,7630	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,760	-
Ciężkie AE związane z leczeniem	34	266	12,8	57	255	22,4	-0,10 (-0,16; -0,03) p=0,0044	-0,10 (-0,16; -0,03) p=0,004	10,45 NNT (6,22; 32,56)
AE prowadzące do przerwania leczenia	19	266	7,1	32	255	12,5	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,0403	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,038	18,50 NNT (9,51; 337,61)
Zgon	13	266	4,9	10	255	3,9	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,5924	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,591	-
AE prowadzące do zgonu	4	266	1,5	4	255	1,6	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9520	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,952	-

*Chemioterapia wybrana przez badacza: paklitaksel/docetaksel/winflunina

**oceniane przez badacza

W badaniu KEYNOTE-045 w populacji pacjentów APaT (*ang. All-patients-as-treated*), którzy otrzymali jedną dawkę pembrolizumabu lub chemioterapii (w grupie kontrolnej) 62,0% pacjentów otrzymujących pembrolizumab oraz 90,6% pacjentów otrzymujących chemioterapię doświadczyło działań niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów otrzymujących pembrolizumab to świąd, zmęczenie i nudności. Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem u pacjentów otrzymujących chemioterapię to łysienie, zmęczenie i anemia.

Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3-5 wystąpiły u 16,9% pacjentów w grupie pembrolizumabu i u 50,2% pacjentów w grupie chemioterapii. 7,1% i 12,5% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem w każdej z grup. Cztery zgony wystąpiły w każdej z grup z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Działania niepożądane o charakterze immunologicznym lub reakcje na infuzję wystąpiły u 19,5% pacjentów otrzymujących pembrolizumab i u 6,7% pacjentów otrzymujących chemioterapię; większość z nich to działania niepożądane w stopniu 1-2. Najczęstsze działania niepożądane o charakterze immunologicznym u pacjentów otrzymujących pembrolizumab to niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i nadczynność tarczycy.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące podczas drugiego kursu leczenia pembrolizumabem.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	PEMB (N=11)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n(%)	5 (45,5)
Świąd, n(%)	2 (18,2)
Zapalenie jelita grubego, n(%)	2 (18,2)
Zaparcie, n(%)	1 (9,1)
Zmęczenie, n(%)	1 (9,1)
Ból głowy, n(%)	1 (9,1)
Ból jamy ustnej i gardła, n(%)	1 (9,1)
Rumień, n(%)	1 (9,1)
Nadmierna potliwość, n(%)	1 (9,1)
Wysypka, n(%)	1 (9,1)

W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci, którzy ukończyli planowy 24-miesięczny kurs leczenia i nie doświadczyli w tym czasie progresji lub nietolerancji mogli, zgodnie z decyzją lekarza otrzymać dodatkowy roczny kurs terapii pembrolizumabem, jeśli progresja nastąpiła po zatrzymaniu leczenia po 24 miesiącach. Ponadto chorzy, którzy uzyskali potwierdzoną całkowitą odpowiedź (CR) i byli w terapii przez co najmniej 24 tygodnie i u których następnie wystąpiła progresja choroby mogli wg decyzji lekarza być zakwalifikowani do dodatkowego roku terapii.

W trakcie dłuższego okresu obserwacji oraz po leczeniu podczas drugiego kursu leczenia pembrolizumabem nie wystąpiły żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa; częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem w czasie była podobna do 1 roku po rozpoczęciu leczenia. 11 pacjentów, którzy otrzymali drugi kurs leczenia pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-045, 5 (45,5%) doświadczyło działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu 3-5. Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem podczas drugiego kursu leczenia to świąd i zapalenie jelit (po 2 przypadki, 18,2%).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 52 z 266 pacjentów (19,5%) leczonych pembrolizumabem, w tym 6% pacjentów doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. W grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię takie zdarzenia wystąpiły u 17 z 255 pacjentów (6,7%). Porównanie leczenia pembrolizumabem z chemioterapią wykazało istotnie wyższe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń:

- Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, niezależnie od stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenie immunologiczne (OR=3,40; 95% CI: 1,91–6,06; p<0,0001), niedoczynność tarczycy (OR=7,20; 95% CI: 2,12–24,45; p=0,0016), zapalenie płuc (OR=15,18; 95% CI: 1,99–115,78; p=0,0087) oraz nadczynność tarczycy (OR=10,96; 95% CI: 1,40–85,50; p=0,0224).
- Zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (OR=8,10; 95% CI: 1,84–35,58; p=0,0056).

Dang 2022

Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (AEs) w każdym stopniu to zmęczenie (46,2%), biegunka (11,5%), świąd (10,3%) i nudności (9,0%). Nie wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3 o częstości występowania wynoszącej 5% lub więcej.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Keytruda

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia, świąd, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100 \leq 1/10$): zapalenie płuc, reakcja związana z infuzją dożylną: nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Keytruda. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

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

Najnowsza analiza z badania KEYNOTE-045, przeprowadzona dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 62,9 miesiąca, wykazała, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (mediana OS: 10,1 vs 7,2 miesiąca, HR = 0,71 [0,59; 0,86]). Wyniki badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianą interwencją a chemioterapią w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (mediana PFS: 2,1 vs 3,3 miesiąca; HR = 0,95 [0,79; 1,14]).

W grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem odnotowano wyższe prawdopodobieństwo przeżycia, mierzone odsetkiem pacjentów żyjących po 12, 24, 36 i 48 miesiącach terapii. Należy jednak wspomnieć, iż w badaniu KEYNOTE-045 (Balar 2023) wykresy Kaplan-Meiera dla dwóch ramion leczenia przecinały się w okolicach 4 miesiąca. Może to zwiększać niepewność w oszacowaniach efektu, ponieważ sugeruje, że ryzyko zgonu nie jest stałe w czasie.

Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [ORR] (NNT = 9,24 [5,88; 21,53]), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą [CR] (NNT = 14,17 [8,96; 33,84]), natomiast w zakresie stabilizacji choroby [SD] (NNH = 6,09 NNH [4,23; 10,87] NNH, jak i dla progresji choroby [PD] (NNH = 6,81 NNH [4,37; 15,34]) wynik ten był istotny statystycznie na niekorzyść technologii wnioskowanej.

W badaniu KEYNOTE-045 oceniono jakość życia pacjentów. Ogólna ocena stanu zdrowia, mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, wykazała stabilność u pacjentów leczonych pembrolizumabem, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię nastąpiło pogorszenie tego wskaźnika (9,05 [4,61; 13,50], $p < 0,001$). Wyniki analiz w oparciu o kwestionariusz EQ-5D wskazują, że jakość życia utrzymywała się na stałym poziomie w czasie w grupie pembrolizumabu, natomiast pogarszała się w czasie w grupie chemioterapii.

Analiza skuteczności pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego opierała się na trzech retrospektywnych badaniach jednoramiennych. W badaniu Dang 2022 mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 7,3 miesiąca, a szacowany wskaźnik przeżycia po 6 miesiącach osiągnął wartość 61,5%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 3,1 miesiąca, a wskaźnik PFS po 6 miesiącach wyniósł 42,3%. Odpowiedź obiektywna (ORR) wyniosła 35,9%, co wskazuje na znaczną skuteczność leczenia. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 30,8%.

W badaniu Swami 2021 mediana przeżycia całkowitego (OS) po leczeniu atezolizumabem, niwolumabem i pembrolizumabem wynosiła odpowiednio 6,4 miesiąca, 8,0 miesiąca i 8,3 miesiąca. Analizy po dopasowaniu wagowym nie wykazały istotnych różnic między tymi terapiami.

Chorzy w stanie sprawności ECOG 2 stanowili niewielki odsetek całej populacji badanej (1,1%). W grupie pembrolizumabu włączono 2 osoby (co stanowiło 0,7% populacji ogólnej), a w grupie chemioterapii 4 osoby (1,5% populacji ogólnej) w stanie sprawności ECOG 2. Na podstawie tego badania nie można wnioskować o skuteczności leczenia w tej grupie chorych.

Badanie Rizzo 2024 oparte na rzeczywistych danych u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym i złym stanem ogólnym mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca w całej populacji badanej, 18,2 miesiąca wśród pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 3,7 miesiąca wśród pacjentów z ECOG-PS 2 ($p < 0,001$). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w całej populacji badanej wynosiła 5,3 miesiąca, a 6,2 miesiąca (95% CI 5,5–97,1) wśród pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 2,8 miesiąca wśród pacjentów z ECOG-PS 2.

Wśród pacjentów z ECOG-PS 2, obecność przerzutów do wątroby oraz postęp choroby podczas leczenia pierwszoliniowego stanowiły istotne czynniki prognostyczne dla OS, natomiast dla PFS czynnikami tymi były: przerzuty do płuc, wątroby oraz postęp choroby podczas terapii pierwszoliniowej.

Analiza porównująca leczenie pembrolizumabem z chemioterapią wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem. W przypadku ogólnych zdarzeń niepożądanych, leczenie pembrolizumabem wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia i mniejszą intensywnością zdarzeń niepożądanych w porównaniu do chemioterapii. Dotyczyło to zarówno zdarzeń ogólnych, jak i ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia.

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia pembrolizumabem zmniejszała ryzyko wystąpienia takich objawów jak zmęczenie, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej czy bóle kończyn, ale wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki i niedoczynności tarczycy.

Zdarzenia niepożądane immunologiczne (zapalenie płuc, nadczynność tarczycy występowały częściej u pacjentów leczonych pembrolizumabem, jednak ich nasilenie (stopień 3.-5) było znacznie rzadsze.

Wśród ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca opiera się jedynie na jednym, otwartym badaniu klinicznym KEYNOTE-045, a w analizach podano wyniki zbiorcze, brak natomiast wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych, tj. paklitaksel i docetaksel oddzielnie.

Lek Keytruda był oceniany w 2019 r. w tym samym wskazaniu, otrzymał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji **pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Rada wskazała, że badanie Keynote-045 wykazało skuteczność pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego, z akceptowalnym poziomem tolerancji. Ponadto, Rada zwróciła uwagę, że najnowsze wytyczne kliniczne zalecają stosowanie immunoterapii, w tym pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po wcześniejszym leczeniu związkami platyny. Jednocześnie Rada zarekomendowała ograniczenie czasu leczenia oraz zasugerowała włączenie do programu tylko pacjentów z funkcjonalnym stanem zdrowia 0-1, ze względu na brak dowodów na skuteczność leczenia u pacjentów z gorszym stanem zdrowia.

Prezes Agencji również uznał za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w omawianym wskazaniu. Wyniki badań skuteczności klinicznej pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii, w ramach której stosowane były leki takie jak paklitaksel, docetaksel lub winflunina wskazują, że pembrolizumab wydłuża przeżycie całkowite pacjentów średnio o 3 miesiące w porównaniu do chemioterapii. Jednakże, Prezes Agencji zwrócił uwagę na to, że wyniki dla poszczególnych leków chemioterapeutycznych, takich jak paklitaksel i docetaksel, nie wykazują istotności statystycznej w porównaniu do pembrolizumabu. Dodatkowo, zaznaczył, że kryteria kwalifikacji do badania Keynote-045 różnią się od kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, szczególnie w zakresie stanu sprawności pacjentów. Może to oznaczać, że populacja badana nie w pełni odzwierciedla grupę pacjentów, którzy rzeczywiście będą leczeni pembrolizumabem w ramach programu lekowego. Zgodnie z rekomendacją Prezesa Agencji, refundacja powinna zostać wprowadzona pod warunkiem obniżenia ceny leku lub wprowadzenia pogłębionego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Obecny wniosek refundacyjny dotyczy takiego samego wskazania, a Wnioskodawca powołuje się na wyniki badania KEYNOTE-045, ale z dłuższym okresem obserwacji. Mediana czasu obserwacji badania głównego wynosi 62,9 miesiąca (Balar 2023), podczas gdy w poprzednio ocenianym wniosku wynosiła 22,5 miesiąca (de Witt 2017). Dodatkowo Wnioskodawca włączył najnowsze badania skuteczności praktycznej (Dang 2022 i Swami 2021), a także badanie dotyczące leczenia w grupie chorych ze sprawnością ECOG-2 (Rizzo 2024).

Lek Keytruda (pembrolizumab) nie jest refundowany w ramach programu lekowego ani nie podlega refundacji w ramach procedury RDTL. Pembrolizumab w leczeniu raka urotelialnego znajduje się na liście leków niefinansowanych w ramach RDTL, co wynika z negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Wnioskodawca tłumaczy, że poprzedni wniosek *refundacyjny dla ocenianego wskazania, jak i obecny, dotyczą wskazania wynikającego z badania Keynote-045, czyli po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Natomiast na wykazie lek jest umieszczony w kontekście wszystkich wskazań dotyczących raka urotelialnego,*

co obejmuje także wyniki badania Keynote-052, dotyczącego pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na cisplatynie. Tym samym umieszczenie leku na liście jest szerzej i bardziej konserwatywnie ujęte, niż wynikałoby to z obowiązujących przepisów (Komunikat MZ 2023), przez co terapia pembrolizumabem nie jest obecnie dostępna w leczeniu raka urotelialnego ramach systemowej refundacji, jak i w ramach RDTL.

Ekspertzy zwrócili uwagę na klinicznie istotne punkty końcowe, jak przeżycie całkowite OS (w badaniu KEYNOTE-045 wynosiło dla pembrolizumabu 10,1 miesiący, dla chemioterapii 7,3 miesiąca), czas przeżycia wolny od progresji (brak istotności w badaniu KEYNOTE-045), ORR i DOR, czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (w badaniu Rizzo 2024 nie zaobserwowano różnic w medianie OS u pacjentów z ECOG-PS 2, podzielonych według przerzutów do płuc: 3,1 miesiąca, 95% CI 1,8–4,2 vs 4,9 miesiąca, 95% CI 3,2–6,4, $p = 0,142$) oraz jakość życia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).

Porównane interwencje

Wnioskowany lek (pembrolizumab) porównano z obecnie stosowaną praktyką kliniczną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki wg wnioskodawcy są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (pacjenta + NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 20-letni horyzont, co według danych dotyczących przeżycia we wnioskowanym wskazaniu, odzwierciedla horyzont dożywności.

Model analizy

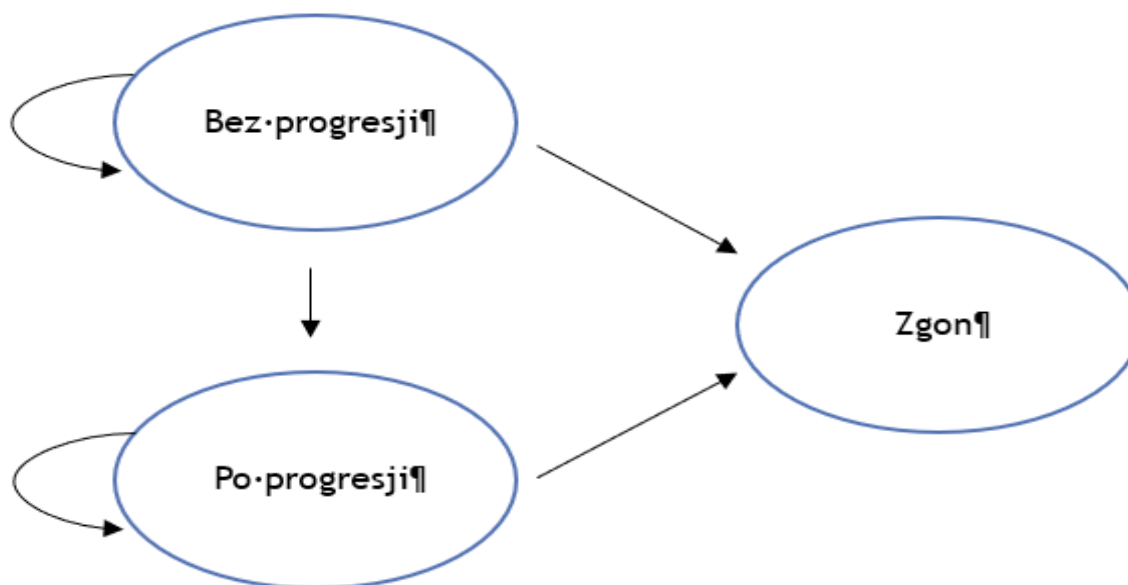
Do przeprowadzenia analizy wnioskodawca wykorzystał model globalny wykonany w programie MS Excel i dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie odpowiednich danych dotyczących zużycia zasobów, tablic trwania życia oraz kosztów jednostkowych.

W modelu uwzględniono trzy, wzajemnie wykluczające się, stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi:

- 1) bez progresji;
- 2) po progresji;
- 3) zgon.

Modelowany jest rozkład pacjentów we wszystkich stanach zdrowia w każdym cyklu (wykorzystano tygodniowe cykle z uwzględnieniem korekty połowy cyklu), określony przez: krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), krzywe przeżycia po progresji i krzywe przeżycia całkowitego (OS). Udział pacjentów żyjących w stanie „po progresji” w każdym cyklu oszacowano jako różnicę między krzywą OS i krzywą PFS.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.



Rysunek 13. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dane dotyczące wejściowej charakterystyki pacjentów zaczerpnięto z badania KEYNOTE-045, wieloośrodkowego, randomizowanego badania trzeciej fazy oceniającego skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, które było podstawowym źródłem danych w modelu.

Tabela 21. Charakterystyka wejściowa pacjentów w modelu

Parametr	Wartość (odchylenie standardowe)	Źródło
Wiek [lata]	65,5	KEYNOTE-045
Masa ciała [kg]	73,68 (17,23)	
Powierzchnia ciała [m ²]	1,85 (0,25)	

Skuteczność kliniczna

Parametry kliniczne dla wnioskowanej terapii pembrolizumabem oraz dla chemioterapii przyjęto wg danych na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-045. W modelu wykorzystano następujące parametry skuteczności klinicznej: czas przyjmowania terapii (ToT), PFS oraz OS. Krzywe parametryczne uzyskano przez dopasowanie różnych modeli parametrycznych do danych przedstawionych na krzywych Kaplana-Maiera (KM) w badaniu.

Krzywe uwzględnione w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike oraz kryterium informacyjne Bayesowskie połączone z wizualnym dopasowaniem do krzywych KM oraz wiarygodnością kliniczną. W oszacowaniu czasu spędzonego przez pacjentów w poszczególnych stanach modelu wykorzystano obszar pod krzywymi PFS i OS. Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące długości trwania życia dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (wg danych GUS 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono parametry kliniczne uwzględnione w modelu wnioskodawcy, natomiast dokładny ich opis znajduje się w rozdz. 2.3.2 AE wnioskodawcy.

Tabela 22. Parametry kliniczne uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Krzywe PFS	Pembrolizumab	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-045
	Chemioterapia	

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Krzywe OS	Pembrolizumab		
	chemioterapia		
Krzywa czasu trwania terapii	pembrolizumab		
	chemioterapia		

W modelu uwzględniono również następujące zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , których częstość zdarzeń $\geq 2\%$ w ramieniu pembrolizumabu lub kontroli,
- biegunka stopnia ≥ 2 oraz
- gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia).

Częstość ich występowania w czasie stosowania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii zaczerpnięto z badania KEYNOTE-045.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń oraz działań niepożądanych uwzględnionych w modelu

Rodzaj zdarzenia	Częstość zdarzeń niepożądanych	
	pembrolizumab	chemioterapia
Anemia	0,75%	10,71%
Astenia	0,38%	0,60%
biegunka (stopień ≥ 2)	4,14%	3,57%
gorączka neutropeniczna (dowolny stopień)	0,00%	5,36%
Leukopenia	0,00%	7,74%
Neutropenia	0,00%	15,48%
obwodowa neuropatia czuciowa	0,00%	3,57%
Zmęczenie	1,13%	5,95%
zmniejszona ilość białych krwinek	0,38%	10,12%
zmniejszona ilości limfocytów	0,38%	4,17%
zmniejszona ilość neutrofilii	0,38%	23,21%

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnych linii terapeutycznych,
- koszty opieki paliatywnej.

Koszt leków

W analizie przyjęto założenie, że wnioskowany produkt leczniczy Keytruda po objęciu refundacją będzie finansowany w ramach programu lekowego w istniejącej grupie limitowej (1143.0 Pembrolizumab).

Tabela 24. Cena wnioskowanego leku

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	Koszt z RSS
Keytruda, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml					

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Ponieważ docetaksel w ocenianym wskazaniu (w rozpoznaniach opisanych kodami C65, C66, C67 i C68) nie jest zgodnie z aktualnym Obwieszczenie MZ finansowany w ramach katalogu C (chemioterapia), w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że będzie on finansowany w ramach świadczeń jednorodnych grup pacjentów (JGP). Założono, że będzie to hospitalizacja 1-dniowa w ramach świadczenia L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” (Zarządzenie 37/2024/DSOZ), a w ramach wizyty szpitalnej uwzględniane będą łączne koszty podania, preparatu oraz koszty monitorowania pojedynczego podania docetakselu.

Koszt drugiego komparatora, paklitakselu, wnioskodawca przyjął na podstawie danych z Komunikatów DGL. Średni koszt jednej dawki substancji oszacowano wykorzystując cenę efektywną za mg, średnią dawkę leku (na podstawie badania Vaughn 2002) oraz średnią powierzchnię ciała (na podstawie badania KEYNOTE-045). Konserwatywnie przyjęto, że fiołka niewykorzystana w całości u jednego pacjenta była wykorzystana u kolejnego.

Tabela 25. Koszty komparatorów przyjęte w analizie wnioskodawcy

Przyjęte założenie	Źródło	Wartość
Docetaksel		
Wartość hospitalizacji 1-dniowej JGP dla procedury L08 (5.51.01.0011008)	Zarządzenie 37/2024/DSOZ	2600 pkt
Współczynnik korygujący	Zarządzenie 52/2023 ZLC	1,74
Łączny koszt preparatu, podania oraz monitorowania		4 524 PLN
Paklitaksel		
Średni koszt efektywny za 1 mg	Komunikat DGL	0,38 PLN/mg
Średnia dawka leku	Vaughn 2002	80 mg/m ²
Średnie BSA	KEYNOTE-045	1,85 m ²
Oszacowany średni koszt za pojedynczą dawkę		56,24 PLN

Koszty podania leków

W analizie podstawowej wnioskodawcy, w przypadku terapii pembrolizumabem, przyjęto, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 175/2023. Natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym podanie pembrolizumabu będzie realizowane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003), którego koszt oszacowano na 798,22 PLN.

W przypadku paklitakselu przyjęto, że podanie leku nastąpi w ramach świadczenia: „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”, a koszt oszacowano w oparciu o dane dla odpowiednich procedur z Informatora Świadczeń JGP oraz na podstawie danych DGL dotyczących chemioterapii (Zarządzenie 10/2024/DGL).

Przyjęto, że pembrolizumab i docetaksel będą podawane raz na 3 tygodnie, natomiast paklitaksel co tydzień.

Tabela 26. Koszty podania leków przyjęte w analizie wnioskodawcy

Substancja terapeutyczna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
Pembrolizumab	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem PL	5.08.07.0000004	108,16	1,64	177,38
Paklitaksel	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390,00	1,64	639,60

Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że diagnostyka oraz monitorowanie terapii pembrolizumabem będą rozliczane w ramach rocznego ryczału diagnostycznego w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL. Przyjęto, że monitorowanie będzie odbywało się co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a następnie co 8 tygodni.

Koszt diagnostyki u pacjentów, którzy będą przyjmowali chemioterapię określono na podstawie zalecanych badań wg wytycznych PTOK. Wycenę świadczeń przeprowadzono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ, a łączny koszt diagnostyki oszacowano na [REDACTED]. Przyjęto, że monitorowanie leczenia pacjentów otrzymujących paklitaksel będzie rozliczane w ramach świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008) wycenionego na 443,46 PLN, zgodnie z Zarządzeniem 10/2024/DGL, a świadczenie to będzie rozliczane co 8 tygodni.

Koszt kolejnych linii terapii

W modelu wnioskodawcy na podstawie badania KEYNOTE-045 przyjęto, że wszyscy pacjenci po progresji przyjmują kolejną linię terapii przez średnio 6 tygodni, niezależnie od pierwotnie przyjmowanej terapii. Udziały poszczególnych terapii przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-045, a koszty leków przyjmowanych w ramach terapii kolejnych linii ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz średnich rzeczywistych kosztów za 1 mg raportowanych w Komunikacie DGL.

Tabela 27. Koszty kolejnych linii uwzględnione w modelu

Koszt	Chemioterapia	Pembrolizumab
Koszt w jednym cyklu [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowity koszt 6-tygodniowej terapii [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Tabela 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenia niepożądane	Koszt [PLN]	Źródło
Anemia	[REDACTED]	Zarządzenie 37/2023/DSOZ Statystyki JGP
gorączka neutropeniczna	[REDACTED]	
obwodowa neuropatia czuciowa	[REDACTED]	
Leukopenia	[REDACTED]	
Neutropenia	[REDACTED]	Ługowska 2012 Dane GUS
Biegunka	[REDACTED]	
Zmęczenie	[REDACTED]	Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ
Astenia	[REDACTED]	
zmniejszona liczebność białych krwinek	[REDACTED]	
zmniejszona liczebność limfocytów	[REDACTED]	
zmniejszona liczebność neutrofilii	[REDACTED]	

Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej oszacowano jako średnią ważoną częstością wykorzystania poszczególnych schematów opieki na podstawie badania Wilczkowski 2024, wykorzystując wyceny świadczeń w hospicjum domowym, w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz wg porad w poradni medycyny paliatywnej.

Tabela 29. Koszty opieki paliatywnej przyjęte w analizie

Rodzaj zdarzenia	Częstość wykorzystania	Wartość punktowa	Czas stosowania	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Użyteczności

Na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności zgodnych z analizowanym wskazaniem oraz stanami zdrowia. Wartości użyteczności przyjęto zatem w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-3L zbieranego w badaniu KEYNOTE-045 oraz dane literaturowe dotyczące czerniaka (publikacja Hatswell 2014). W scenariuszu podstawowym założono, że użyteczności w każdym cyklu modelu są powiązane z różnymi kategoriami czasu do zgonu (podejście uwzględnia spadek jakości życia chorych na raka w okresie przed zgonem), natomiast w analizie wrażliwości testowany jest zestaw użyteczności bazujący na stanach zdrowia.

Tabela 30. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej wnioskodawcy

Czas do zgonu, dni	Użyteczności	
	Wartość	95% CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto w modelu uwzględniono dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , które uwzględniano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Średni czas trwania zdarzenia został zaczerpnięty z badania KEYNOTE-045 i wynosił 18,8 dni. W ramach analizy wrażliwości dodatkowo badano wpływ utraty użyteczności związany z wiekiem pacjentów.

Tabela 31. Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej wnioskodawcy

Sposób analizy użyteczności	Dekrement użyteczności	
	Wartość	95% CI
zdarzenia niepożądane stopnia <3	[REDACTED]	[REDACTED]
zdarzenia niepożądane stopnia 3-5	[REDACTED]	[REDACTED]
różnica użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]

Dyskontowanie

W ramach analizy uwzględniono roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Szczegółowy wykaz wszystkich parametrów przyjętych w modelu przedstawiono w rozdz. 2.6 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej CUA (pembrolizumab vs chemioterapia)

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	PEM	CHT	PEM	CHT
Koszt leków [zł]				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]			270 745	

Skróty: PEM - pembrolizumab, CHT - chemioterapia,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Keytruda w porównaniu do chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS (co jest wartością niższą od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość⁸) natomiast w wariantcie nieuwzględniającym RSS ok. 271 tys. zł/QALY, co jest wartością wyższą od progu opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Szacunkowa wartość progowa ceny zbytu netto leków, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. [redacted]

Tabela 33. Cena progowa (analiza CUA)

Produkt	Cena progowa [PLN]
Keytruda, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml	[redacted]

Oszacowana cena progowa produktu leczniczego Keytruda [redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Testowane w ramach analizy deterministycznej parametry to:

- zmiany stopy dyskontowania dla kosztów (0%);

⁸ 217 641 PLN/QALY

- zastosowania opcjonalnego zestawu użyteczności (wg stanów zdrowia);
- zmiany długości horyzontu czasowego (15 oraz 30 lat);
- przyjęcie [redacted] badania KEYNOTE-045 jako „momentu odcięcia” dla krzywej PFS;
- użycie alternatywnych krzywych do przeprowadzenia ekstrapolacji PFS [redacted]
- przyjęcie [redacted] badania KEYNOTE-045 jako „momentu odcięcia” dla krzywej OS;
- użycie alternatywnych krzywych do przeprowadzenia ekstrapolacji OS ([redacted]);
- przyjęcie założenia, że podanie pembrolizumabu realizowane będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003) [175/2023/DGL].

Żaden z testowanych scenariuszy analizy deterministycznej nie doprowadził do zmiany wnioskowania z analizy. Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej odnotowano w przypadku:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca wygenerował losowo w modelu wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności (przeprowadzono 1 000 symulacji) przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 217 641 PLN/QALY.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy PSA wskazują, że prawdopodobieństwo, iż pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią jest terapią kosztowo-użyteczną [redacted].

Poniżej przedstawiono wyniki w formie graficznej.



Rysunek 14. Wykres scatter-plot dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią — wariant z RSS



Rysunek 15. Wykres scatter-plot dla porównania terapii pembrolizumabem z chemioterapią — wariant bez RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-045, do którego włączono chorych w stanie sprawności ECOG 0-2. Populacja ta jest niezgodna z wnioskowanym wskazaniem (zapisy PL uwzględniają chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1). Należy wskazać, że pacjenci z ECOG=2 stanowili niewielki odsetek całkowitej populacji badania (1,1%), a wg wnioskodawcy nie jest możliwe wyodrębnienie wyników analizy ekonomicznej, dla pacjentów z ECOG 0-1. Szczegóły omówiono w rozdz. 5.3.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowany lek porównano z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości, a przyjęcie jego alternatywnych wartości (od 15 do 30 lat) nie powodowało zmiany wnioskowania z analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5)

1. Niniejszy model CUA oparto na krzywych OS, PFS oraz ToT zarówno dla pembrolizumabu, jak i komparatora (chemioterapii). Wykorzystano krzywe parametryczne otrzymane przez ekstrapolację danych z badania KEYNOTE-045. Wykorzystanie krzywych parametrycznych wiązało się z koniecznością przyjęcia kilku założeń. Przede wszystkim wybór krzywych parametrycznych, które najlepiej oddawały otrzymane w badaniu wyniki. Konieczne było również przyjęcie założeń co do „momentu odcięcia”, od którego stosowane są krzywe parametryczne, ponieważ zdecydowano się wykorzystać podejście dwufazowe. Przyjęcie szeregu założeń odnośnie parametryzacji może być ograniczeniem, jednak wykorzystanie jedynie danych z badania nie było możliwe. W celu zminimalizowania ryzyka przeszacowania lub niedoszacowania wyników, krzywe dopasowywano wg najlepszej możliwej praktyki opartej zarówno na analizie ilościowej, jak i jakościowej.
2. Skuteczność komparatorów jest modelowana łącznie oraz przyjęta na podstawie łącznych wyników z badania dla ramienia chemioterapii (paklitaksel i docetaksel, wykluczono z wyników pacjentów otrzymujących winfluninę). Otrzymane wyniki OS są zatem skutkiem stosowania tych dwóch preparatów w proporcjach przyjętych w badaniu. Mogą zatem nieprecyzyjnie odzwierciedlać skuteczność chemioterapii stosowanej w Polsce. Należy zaznaczyć, że wg badania Bellmut 2017 wyniki porównania prawdopodobieństwa przeżycia pembrolizumab vs. paklitaksel i docetaksel były jednakowe (HR=0,76), natomiast porównanie vs. winflunina wskazywało na nieco lepszy wynik dla winfluniny (HR=0,69). Wyniki te wskazują na porównywalną różnicę skuteczności między pembrolizumabem i paklitakselem oraz docetakselem oraz na nieco inną różnicę skuteczności w przypadku porównania z winfluniną. Należy jednak podkreślić, że winflunina nie jest lekiem podlegającym refundacji w Polsce. Oznacza to, że uwzględnienie winfluniny jako komparatora w niniejszej analizie skutkowałoby uzyskaniem lepszych efektów zdrowotnych w ramieniu chemioterapii, przy równoczesnym braku możliwości parametryzacji ponoszonych kosztów, co w rezultacie mogłoby przyczynić się do uzyskania zawyżonych wartości ICUR. W celu uniknięcia opisanego błędu metodologicznego, postanowiono przyjąć, iż pembrolizumab porównywany będzie z chemioterapią opartą wyłącznie na docetakselu i paklitakselu.
3. Jednym z ograniczeń było też przyjęcie szeregu założeń dotyczących czasu stosowania terapii pembrolizumabem (ToT). Według założeń określonych w protokole badania, po 2 latach terapii następowało przerwanie leczenia pembrolizumabem. Zdarzenie to nie będzie występowało w rzeczywistych warunkach, ponieważ wg zapisów Programu Lekowego czas stosowania pembrolizumabu nie będzie ograniczony. W związku z tym uznano, że w analizie należy przeprowadzić ekstrapolację krzywych ToT poza horyzont badania. Zdecydowano się uwzględnić [redacted], który był najlepiej dopasowany pod względem kryteriów AIC i BIC. [redacted]

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że duży wpływ na końcowe wyniki analizy ma zmiana momentu odcięcia oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywej OS ([redacted]). Niepewność, co do sposobu ekstrapolacji wyników przeżycia całkowitego poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-045, zgłaszali również autorzy rekomendacji NICE 2021, ale ostatecznie uznali, że wszystkie 3 rozkłady modelowania tej krzywej (log-logistyczny, log-normalny i uogólniona gamma) mogą być właściwe i powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

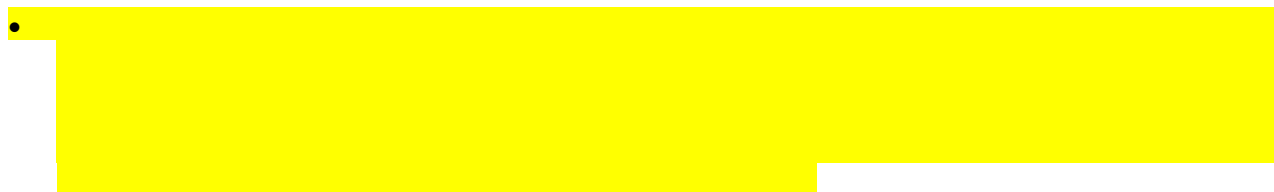
4. *Dodatkowym ograniczeniem może być założenie o udziałach preparatów: paklitaksel i docetaksel w ramach chemioterapii. Ze względu na brak danych, przyjęto równy udział poszczególnych terapii, a więc po 50% dla paklitakselu i docetakselu. W rzeczywistości rozkład pacjentów może być inny, nie należy się jednak spodziewać znaczących różnic w wynikach, ponieważ koszty stosowania chemioterapii są stosunkowo niskie w porównaniu do kosztu pembrolizumabu.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zarówno analizę kliniczną, jak i analizę ekonomiczną wnioskodawca oparł na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-045, do którego włączano chorych w stanie sprawności ECOG 0-2. Populacja ta jest niezgodna z wnioskowanym wskazaniem (zapisy PL uwzględniają chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1). Jednak należy zwrócić uwagę, że pacjentów ze stanem sprawności ECOG=2 było w badaniu zaledwie 6 (1,1% całkowitej populacji w badaniu), ponieważ musieli oni spełnić dodatkowe warunki (brak przerzutów do wątroby, poziom hemoglobiny ≥ 10 g/dl, czas od ostatniej chemioterapii ≥ 3 mies.).

Wg wnioskodawcy: „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”.

- W analizie podstawowej wnioskodawcy, w przypadku terapii pembrolizumabem, przyjęto, że podanie leku odbędzie się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Jednak w opinii 2 z 3 ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych podanie dożylnie będzie realizowane w ramach hospitalizacji 1-dniowej (trzeci z ankietowanych ekspertów wskazał podział 50%/50% jako stosunek podania ambulatoryjnego do podania w ramach hospitalizacji). Testowany w analizie wrażliwości scenariusz, w którym przyjęto podanie PEM w ramach hospitalizacji 1-dniowej wykazał niewielki wpływ na wyniki analizy ([redacted]).



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 5).

1. *Pewnym ograniczeniem jest także kwestia wyboru kolejnych terapii, w przypadku przerwania stosowania pembrolizumabu oraz chemioterapii. Za autorami oryginalnego modelu, wykorzystano udział poszczególnych terapii otrzymany w randomizowanym badaniu KEYNOTE-045 (z uwzględnieniem jedynie preparatów refundowanych w Polsce). W związku z brakiem danych specyficznych dla Polski, wykorzystanie parametrów z badania wydaje się podejściem spójnym i zgodnym z zasadami HTA. W analizie nie uwzględniono stosowania enfortumabu wedotyny z uwagi na niedostępność tej terapii w momencie rozpoczęcia badania KEYNOTE-045. Nie jest zatem pewne jak uwzględnienie tego leku wpłynęłoby na wyniki zdrowotne (wykazano istotny wpływ na OS terapii z użyciem enfortumabu wedotyny). Nie wiadomo również jaki jest efektywny koszt stosowania tej terapii (z uwagi na fakt, iż jest to terapia finansowana z Funduszu Medycznego, warunkiem obligatoryjnym refundacji jest RSS oparty o wyniki kliniczne). Z uwagi na niepewność zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych, uwzględnienie ww. technologii byłoby niespójne z metodyką HTA.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na brak danych umożliwiających zastosowanie polskich zestawów użyteczności w modelu wnioskodawcy wykorzystano użyteczności dla Stanów Zjednoczonych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej przez autorów modelu globalnego, jednak raport z walidacji nie został udostępniony.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną, w ramach której porównano uwzględnione w modelu krzywe przeżycia z danymi zewnętrznymi, pochodzącymi z następujących badań klinicznych:

- Choueiri 2012 – randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy, porównujące stosowanie docetakselu plus vandetanibu oraz docetakselu plus placebo u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym,
- Petrylak 2016 – randomizowane badanie typu open-label, II fazy, z trzema ramionami terapii: docetaksel, docetaksel plus ramucirumab oraz docetaksel plus icrucumab w II. linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym,
- Kamat 2017 – badanie retrospektywne wykorzystujące dane z bazy SEER pacjentów w I. lub II. linii leczenia pacjentów z rakiem pęcherza, otrzymujących chemioterapię opartą o inne substancje niż platyny.

Wg wnioskodawcy walidacja wykazała wysoką zbieżność wyników modelowanych z wynikami eksperymentalnymi.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących pembrolizumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Ostatecznie do porównania z niniejszą analizą włączono trzy analizy ekonomiczne (Sarfaty 2018, Srivastava 2020 i Slater 2020) oraz cztery raporty agencji HTA (SMC 2018, CADTH 2018, NCPe 2019 i NICE 2021).

Sarfaty 2018

W analizie przedstawiono ocenę opłacalności stosowania pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego, którzy wcześniej byli poddawani chemioterapii opartej na związkach platyny, w USA, Wielkiej Brytanii, Kanadzie i Australii. Podobnie jak w niniejszej analizie komparatorem była chemioterapia, a chorych modelowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-045. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy Sarfaty 2018

Kraj	Inkrement kosztów, USD	Inkrement QALY	ICER, USD/QALY	WTP, USD/QALY	Opłacalność kosztowa
Stany Zjednoczone	44 325	0,36	122 557	100 000–150 000	TAK
Wielka Brytania	33 271	0,36	91 995	25 000–65 000	NIE
Kanada	33 869	0,37	90 099	16 000–80 000	NIE
Australia	36 154	0,36	99 966	32 000–60 000	NIE

ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, QALY — rok życia skorygowany o jakość; USD — dolar amerykański; WTP — próg opłacalności.

W przypadku Kanady i Australii nie ma wyraźnego progu WTP dla tworzenia rekomendacji.

Wyższa wartość inkrementu QALY dla Kanady wynika z różnicy w wysokości stóp dyskontowania między krajami.

Srivastava 2020

W publikacji przedstawiono analizę efektywności kosztowej (w horyzoncie 15 lat) pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny w populacji szwedzkiej. Jako komparatory przyjęto monoterapię paklitaksemem, docetakselem lub winfluniną. Prawdopodobieństwa przejść między stanami wyznaczone na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywych przeżycia całkowitego (OS) zaczerpniętych z badania KEYNOTE-045.

Wyniki wykazały, że przy przyjęciu progu opłacalności wynoszącego 100 000 EUR/QALY, terapia pembrolizumabem okazała się opłacalna kosztowo.

Tabela 36. Wyniki z opracowania Srivastava 2020

Komparator	Całkowite			Inkrementalne			ICER, EUR/QALY
	Koszty, EUR	LY	QALY	Koszty, EUR	LY	QALY	
Pembrolizumab vs. vinflunine (z RPSFT)							
Vinflunine	28 501	0,73	0,61	69 852	1,66	1,38	50 529
Pembrolizumab	98 354	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. vinflunine (bez RPSFT)							
Vinflunine	28 844	0,76	0,63	69 510	1,63	1,36	51 215
Pembrolizumab	98 354	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. paklitaksel/docetaksel/winflunina							
P/D/V	25 054	1,18	0,97	73 154	1,22	1,02	71 924
Pembrolizumab	98 208	2,40	1,99				
Pembrolizumab vs. paklitaksel/docetaksel							
P/D/V	25 182	1,33	1,09	73 166	1,07	0,90	81 356
Pembrolizumab	98 348	2,40	1,99				

P/D/V - paklitaksel/docetaksel/winflunina, ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; LY — rok życia; QALY — rok życia skorygowany o jakość; EUR — euro; WTP — próg opłacalności; RPSFT — metoda statystyczna pozwalająca korygować wynik oceny punktu końcowego typu czas do zdarzenia o wpływ leczenia otrzymywanego po zdarzeniu

Slater 2020

W opracowaniu przedstawiono ocenę efektywności kosztowej pembrolizumabu jako drugiej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny w Stanach Zjednoczonych. Komparatorami była: monoterapia paklitakselem lub docetakselem (oparta na badaniu KEYNOTE-045) oraz monoterapia atezolizumabem (oparta na badaniu IMvigor211).

Wyniki analizy w horyzoncie 20-letnim wykazały, że leczenie pembrolizumabem wiązało się z przyrostem QALY o 1,14 w porównaniu z chemioterapią, a ICER dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wyniósł 93 481 USD/QALY, co przy progu opłacalności 100 000USD/QALY oznaczało, że pembrolizumab uznano za interwencję opłacalną kosztowo.

SMC 2018

W raporcie przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej w horyzoncie 35 lat, w której porównywano monoterapię pembrolizumabem do standardowej opieki medycznej (SOC) definiowanej jako terapia z wykorzystaniem paklitakselu (49%) i docetakselu (51%) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wcześniej zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Model analizy bazował na danych pochodzących z badania KEYNOTE-045.

Wyniki wykazały, że leczenie pembrolizumabem wiązało się z przyrostem QALY o 0,85 w porównaniu z chemioterapią, a ICER dla tego porównania wyniósł 45 833 GBP/QALY przy uwzględnieniu reguły zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach oraz 52 806 GBP/QALY przy nieuwzględnieniu tej reguły.

CADTH 2018

W raporcie kanadyjskiej agencji przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią paklitakselem lub docetakselem wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny.

Wyniki analizy w 10-letnim horyzoncie czasowym, przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazały, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z przyrostem QALY o 0,75 w porównaniu z chemioterapią, a ICER dla tego porównania wyniósł 126 150 CAD/QALY. Natomiast komitet CADTH przeprowadził własne obliczenia modyfikując założenia wnioskodawcy (dokonano zmian horyzontu czasowego oraz metod ekstrapolacji krzywych przeżycia), które wykazały, że przyrost QALY w porównaniu z chemioterapią wynosi od 0,3 do 0,41, a ICER wyniósł ok. 218-286 tys. CAD/QALY.

NCPE 2019

Irlandzka agencja HTA przedstawiła wyniki analizy efektywności kosztowej zastosowania pembrolizumabu w porównaniu do standardowej opieki medycznej (paklitaksel lub docetaksel) w leczeniu dorosłych pacjentów z

miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy, a populację modelowano wg wyników badania KEYNOTE-045. W scenariuszu podstawowym analizy ICER dla pembrolizumabu w porównaniu z SOC wynosił 86 311 EUR/QALY, natomiast po wprowadzeniu przez NCPE modyfikacji w modelu ekonomicznym, ICER osiągnął wartość 105 010 EUR/QALY. Analiza wykazała, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progach opłacalności wynoszących 20 000 EUR i 45 000 EUR wyniosło 0%.

NICE 2021

W raporcie brytyjskiej agencji przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztowej (w horyzoncie 35 lat) zastosowania pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Jako komparator przyjęto standard opieki obowiązujący w Wielkiej Brytanii (SOC), tj. paklitaksel lub docetaksel. Źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej, w tym krzywych przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz czasu terapii, było badanie KEYNOTE-045. Przyjęty próg opłacalności wynosił 50 000 GBP/QALY.

Wyniki analizy, które podsumowano w poniższej tabeli, wykazały wysoką niepewność oszacowania efektywności kosztowej pembrolizumabu, wynikającą z wyboru modelu wykorzystanego do ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu utrzymywania się korzyści z leczenia pembrolizumabem. W analizie wskazano, że nawet przy zaproponowanym przez wnioskodawcę obniżeniu ceny leku, koszty stosowania pembrolizumabu przekraczają akceptowalny przez NICE próg opłacalności dla tego typu leczenia.

Tabela 37. Wyniki opracowania NICE 2021

Wariant analizy	Inkrementalne QALY	Koszty inkrementalne, GBP	ICER, GBP/QALY	Założenia
Scenariusz bazowy	0,74	35 035	47 123	<ul style="list-style-type: none"> ekstrapolacja krzywych PFS za pomocą modelu log-normalnego od 21. tygodnia terapii ekstrapolacja krzywych OS za pomocą modelu log-logistycznego od 24. tygodnia terapii 5-letni okres utrzymywania efektów leczenia wykorzystanie metody 2-stopniowej do sparametryzowania zmiany leczenia w ramieniu SOC UK
Wariant założony przez NICE	0,63	33 757	53 678	<ul style="list-style-type: none"> ekstrapolacja krzywych PFS za pomocą modelu Weibulla od 21. tygodnia terapii ekstrapolacja krzywych OS za pomocą modelu log-logistycznego od 24. tygodnia terapii 3-letni okres utrzymania efektów leczenia wykorzystanie metody 2-stopniowej do sparametryzowania zmiany leczenia w ramieniu SOC UK

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono ocenę opłacalności objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę kosztów efektywności, w których pembrolizumab porównano z obecnie stosowaną praktyką kliniczną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. z chemioterapią opartą o paklitaksel lub docetaksel.

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Keytruda w porównaniu do chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariacie z RSS (co jest wartością niższą od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) natomiast w wariacie nieuwzględniającym RSS ok. 271 tys. zł/QALY, co jest wartością wyższą od progu opłacalności. Oszacowana cena progowa produktu leczniczego Keytruda wyniosła [redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Żaden z testowanych scenariuszy analizy deterministycznej nie doprowadził do zmiany wnioskowania z analizy. Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej odnotowano w przypadku: [redacted]

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy PSA wskazują, że prawdopodobieństwo, iż pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią jest terapią kosztowo-użyteczną [redacted]

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy, podobnie jak analizę kliniczną oparto na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-045, do którego włączono chorych w stanie sprawności ECOG 0-2, natomiast zapisy zmienionego programu lekowego B.141 FM uwzględniają chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1. Wg wnioskodawcy nie było jednak możliwe wykluczenie pacjentów z ECOG 2 z analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy z uwagi na małą liczebność tej podgrupy chorych (1,1% całej populacji badania).

Niepewność wyników analizy ekonomicznej powodowana jest również koniecznością ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-045 poza jego horyzont. Duży wpływ na wyniki końcowe ma np. zmiana momentu odcięcia oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych do ekstrapolacji krzywej OS ([redacted]). Niepewność, co do sposobu ekstrapolacji wyników przeżycia całkowitego sygnalizowano również w rekomendacji NICE 2021, ale ostatecznie jej autorzy uznali, że wszystkie 3 rozkłady modelowania krzywej OS mogą być właściwe i powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

Ponadto w analizie podstawowej przyjęto, że podanie PEM odbędzie się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, co jest sprzeczne z opinią większości ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT. Testowany w analizie wrażliwości scenariusz, w którym przyjęto podanie PEM w ramach hospitalizacji 1-dniowej wykazał jednak niewielki wpływ na wyniki analizy ([redacted]).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® (substancja czynna pembrolizumab) w leczeniu raka urotelialnego (UC, ang. urothelial cancer) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, na budżet płatnika publicznego.

Szacowano wpływ wydania pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem leku Keytruda® w ramach programu lekowego B.141.FM pt. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne — płatnika publicznego i pacjentów (czyli wpływu na budżet).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2025-2026)⁹.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Keytruda w ocenianym wskazaniu, oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

Warianty analizy

Dla scenariusza nowego przyjęto 3 możliwe warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej. Koszty wnioskowanej szczepionki przedstawiono w oparciu o dane wnioskodawcy i przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda zakładają finansowanie go w ramach istniejącego programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68” w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany w tej grupie w ramach innych programów lekowych i wyznacza podstawę limitu.

⁹ Według BIA wnioskodawcy (rozdz. 1.3):

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W oszacowaniach wykorzystano oryginalny globalny model BIA przygotowany przez firmę MSD do adaptacji w różnych krajach. Model opiera się na oszacowaniach populacyjnych oraz średnich kosztach poszczególnych terapii. Na potrzeby oszacowania średnich kosztów terapii wykorzystano cykle, trwające tydzień, wg których naliczane są koszty podania i monitorowania terapii.

W modelu centralnym, uwzględniono średni czas stosowania terapii w roku (zakładając, że cały średni czas stosowania zostanie uwzględniony w danym roku analizy). W oszacowaniach tych przyjęto, że pembrolizumab będzie stosowany przez pojedynczego pacjenta średnio przez 29,7 tygodni (cały koszt terapii zostanie poniesiony w jednym roku analizy) – ekstrapolacja na podstawie badania KEYNOTE-045, docetaksel przez 11 tygodni (Choueiri 2012), natomiast paklitaksel przez 9 tygodni (Vaughn 2002).

Populacja

Do oszacowania populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące zapadalności na UC, opublikowane dane dotyczące stopnia zaawansowania choroby oraz dane dotyczące struktury leczenia pacjentów z danym wskazaniem. Wykorzystano sposób oszacowania populacji opracowany na potrzeby polskiego wniosku, niezależnie od ścieżki opracowanej w modelu globalnym analizy wpływu na budżet, ponieważ trudno było ją dostosować tak, aby jak najlepiej odzwierciedlała warunki polskie. Wyniki tych oszacowań następnie podstawiono w odpowiednie komórki w arkuszu kalkulacyjnym.

Zamiast ścieżki zaproponowanej w modelu globalnym - wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021 i AWA Bavencio. Poszczególne etapy oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.2.4)

Założenie	Wykorzystana wartość do obliczeń	Źródło	Liczba pacjentów	
			2025	2026
Prognoza liczby nowych przypadków raka pęcherza moczowego	Prognoza danych KRN			
Histologia urotelialna raka pęcherza	90%	Bhatt 2012		
Przypadki raka o innej lokalizacji niż pecherz moczowy wśród wszystkich przypadków raka urotelialnego	8,9%	Eylert 2013		
Nowe przypadki raka urotelialnego	Oszacowanie			
Pacjenci z przerzutowym UC		Ma 2023		
Pacjenci bez przerzutów	81,7%	Ma 2023		
Roczna progresja z laUC do mUC	16,9%	Stein 2001		
Pacjenci z mUC i laUC	Oszacowanie			
Pacjenci, którzy stosują terapię I-jej linii	70,4%	Galsky 2013		
Pacjenci, którzy stosują pochodne platyny w I-jej linii	80%	Galsky 2013		
Chorzy z progresją choroby po chemioterapii platynami (I rok)		Tabela 17 BIA wnioskodawcy		
Chorzy spełniający kryteria programu	73,0%	Niegisch 2018		

laUC — lokalnie zaawansowany rak urotelialny; mUC — przerzutowy rak urotelialny; UC — rak urotelialny;

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet założono, że do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego kwalifikować się będą pacjenci ze stanem sprawności 0-1 według kryteriów ECOG (zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego) – tabela powyżej. Mając jednak na uwadze prośbę Ministra Zdrowia o wydanie opinii w sprawie włączenia do terapii pembrolizumabem pacjentów ze stanem sprawności ECOG = 2, dodatkowo wykonano oszacowanie dla tej populacji.

Liczebność pacjentów ze stanem sprawności ECOG 2 obliczono jako różnicę liczebności populacji ze stanem sprawności ECOG 0-2, tj. [redacted], oraz liczebności chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1 oszacowanego dla wariantu podstawowego.

Tabela 39. Dodatkowe oszacowanie rocznej liczebności populacji pacjentów ze stanem sprawności ECOG = 2

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

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków (wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych)
- koszty diagnostyki
- koszty podania leków w ramach programu lekowego oraz w ramach katalogu chemioterapii i JGP
- koszty monitorowania
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty leczenia kolejną linią terapeutyczną.

Poszczególne kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że pacjenci, którzy w scenariuszu nowym otrzymaliby pembrolizumab, będą przyjmowali chemioterapię (paklitaksel lub docetaksel). Ponieważ paklitaksel i docetaksel są refundowane w wielu różnych wskazaniach, jednak docetaksel jest rozliczany w ramach grup JGP nie zdecydowano się na uwzględnienie udziału w rynku na podstawie liczby pacjentów stosujących te substancje wg danych NFZ. Ponieważ jednak nie zidentyfikowano innych danych, na podstawie których można było oszacować te udziały, zdecydowano się przyjąć równe wartości 50% dla paklitakselu i 50% dla docetakselu, za poprzednią analizą BIA dla pembrolizumabu (BIA Keytruda 2019).

W scenariuszu nowym

W związku z wykazaniem w badaniu KEYNOTE-045 istotnej statystycznie przewagi pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego,

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6 431 (w tym 0 w populacji pacjentów objętej wnioskiem)	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■ ■	■ ■

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty pozostałe [PLN]	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [PLN]	32 381 800	62 314 575	■	■

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariantcie z RSS ■■■■■■■■■■ w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 32,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 62,3 mln w 2. roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów oparte na danych epidemiologicznych, opublikowanych danych dotyczących stopnia zaawansowania choroby oraz danych dotyczących struktury leczenia pacjentów z danym wskazaniem oraz założeniach własnych (udziały rynkowe porównywanych terapii), co powoduje, że charakteryzują się one znaczną niepewnością. Wg opinii dwóch z trzech ekspertów ankietowanych przez analityków Agencji liczebność populacji docelowej leczonej wnioskowaną terapią będzie ■■■■■■■■■■
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych. Ponadto przedstawiono dodatkowy wariant populacyjny z modyfikacją odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii. W analizie nie testowano wpływu zmiany cen wnioskowanej terapii oraz komparatorów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- Oszacowanie dotyczące liczebności populacji, w szczególności oparcie populacji pacjentów na grupie chorych z nowotworem pęcherza, jest obarczone niepewnością. Rak urotelialny obejmuje większość przypadków raka pęcherza — ok 90%. Jest to największa grupa wśród pacjentów z rakiem urotelialnym, jednak nowotwór ten może obejmować również inne narządy np.: moczowód, miedniczkę nerkową, cewkę moczową, gruczoł krokowy.

Ponieważ brak jest danych na temat liczby pacjentów w powyższych grupach (Krajowy Rejestr Nowotworów nie dostarcza danych na temat tych konkretnych nowotworów), a oszacowanie ile wśród tych przypadków jest pacjentów z typem urotelialnym byłoby bardzo przybliżone i obarczone dużym ryzykiem błędu, zdecydowano przyjąć rozwiązanie, które szacowało pacjentów z rakiem urotelialnym na podstawie zapadalności na raka pęcherza. Warto podkreślić, że przypadki występowania raków urotelialnych w gruczole krokowym (C61) są bardzo rzadkie i dotyczą raczej fragmentu cewki moczowej przechodzącej przez gruczoł krokowy (C68).

Analizowano również możliwość oszacowania populacji o dane dotyczące zgonów wg KRN. Zakładając, że raportowane liczby zgonów dotyczyły pacjentów z najbardziej zaawansowaną postacią raka, można byłoby

przyjąć, że liczby te będą równe populacji pacjentów z przerzutowym lub lokalnie zaawansowanym rakiem pęcherza. Zdecydowano jednak, że podejście to jest obciążone zbyt dużym ryzykiem błędu, aby można je było wykorzystać w analizach.

Ograniczeniem niniejszej analizy może być oparcie oszacowań populacyjnych na danych zagranicznych ze względu na brak aktualnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących raka urotelialnego, z wyjątkiem danych KRN. Jedynym dodatkowym polskim zidentyfikowanym źródłem były Mapy Potrzeb Zdrowotnych, których, ze względu na mało wiarygodne i nieaktualne dane, zdecydowano się nie uwzględniać. Jednym z kluczowych elementów oszacowań był odsetek pacjentów z nowotworem lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, który przyjęto na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER, która jest wiarygodnym źródłem. Dodatkowo założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości, wykorzystując zidentyfikowane wartości minimalną i maksymalną.

Należy dodatkowo wspomnieć, że w oszacowaniach populacji wykorzystano założenia opublikowane w BIA Bavencio 2021. (...)

2. Dodatkowym ograniczeniem może być założenie o udziałach preparatów: paklitaksel i docetaksel w ramach chemioterapii. Ze względu na brak danych, w scenariuszu istniejącym analizie przyjęto równy udział poszczególnych terapii, a więc po 50% dla paklitakselu i docetakselu. W rzeczywistości rozkład pacjentów może być inny, nie należy się jednak spodziewać znacząco różnych wyników, ponieważ koszty stosowania chemioterapii są stosunkowo niskie (w odniesieniu do kosztu pembrolizumabu) i nie generują wysokich kosztów.
3. Oszacowane koszty stosowania kolejnej linii terapii mogą być obciążone niepewnością. Przede wszystkim są uwzględnione w całości, niezależnie od tego, czy czas stosowania terapii u danego pacjenta zmieści się w horyzoncie analizy. Należy jednak podkreślić, że założenie to jest konserwatywne. Dodatkowo, udział poszczególnych terapii przyjęto na podstawie danych z badania (brak polskich danych na ten temat), czyli na podstawie najlepszych dostępnych danych klinicznych. Co istotne, wykorzystany schemat leczenia w kolejnej linii miał wpływ na uzyskiwane wyniki kliniczne w badaniu, szczególnie w zakresie przeżycia całkowitego. Wykorzystanie zatem obu parametrów (tj. konkretny schemat i jego udział) z badania wydaje się podejściem spójnym i zgodnym z zasadami HTA. Dodatkowo w metodyce tej nie uwzględniono stosowania enfortumabu wedotyny z uwagi na niedostępność tej terapii w momencie prowadzenia badania KEYNOTE-045. Nie jest bowiem pewne jak uwzględnienie tego leku wpłynęłoby na uzyskiwane wyniki zdrowotne (w badaniu rejestracyjnym wykazano istotny wpływ na OS terapii z użyciem enfortumabu wedotyny). Dodatkowo, nie jest pewne jaki jest efektywny koszt stosowania tej terapii i warunki refundacyjno-cenowe (w tym przypadku konieczne było wdrożenie mechanizmu RSS opartego o wyniki kliniczne – zgodnie z zapisami Ustawy o Funduszu Medycznym). Wydaje się zatem, że uwzględnienie jedynie kosztu stosowania enfortumabu wedotyny bez uwzględniania efektów zdrowotnych, byłoby wbrew metodyce HTA.
4. Dodatkowym ograniczeniem analizy może być nieuwzględnienie kosztów opieki paliatywnej i terminalnej. Wydaje się jednak, że w horyzoncie czasowym objętym analizą koszty te będą minimalne i nie będą miały wpływu na wnioskowanie. Dodatkowo wariant ten jest konserwatywny z uwagi na korzystniejsze wartości OS w ramieniu pembrolizumabu, co oznacza wyższe koszty opieki paliatywnej i terminalnej w ramieniu komparatora.

5. [Redacted]

Ograniczenia wskazane przez analityków:

Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Wg opinii dwóch z trzech ekspertów ankietowanych przez analityków Agencji liczebność populacji docelowej leczonej wnioskowaną terapią [Redacted]

[Redacted] (rozd. 3.3).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił warianty analizy: prawdopodobny, minimalny (A) maksymalny (B) oraz dodatkowy (C), w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Za najbardziej niepewny parametr analizy uznano odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym wśród pacjentów z tym nowotworem. W analizie głównej przyjęto [REDAKTOWANE]. W wariacie minimalnym przyjęto minimalną wartość zidentyfikowaną w dostępnych opracowaniach [REDAKTOWANE]. W wariacie maksymalnym przyjęto wartość maksymalną zidentyfikowaną w odnalezionych pracach [REDAKTOWANE] (przy czym nie uwzględniono wartości raportowanej w polskich mapach potrzeb zdrowotnych ze względu na ich wyjątkowo odstającą wartość i nieaktualność).

Ponadto przedstawiono wariant dodatkowy z modyfikacją odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii terapii. W wariacie dodatkowym założono, że [REDAKTOWANE]

Tabela 43. Minimalny i maksymalny scenariusz analizy podstawowej wnioskodawcy

Wariant	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Prawdopodobny	32 381 800	62 314 575	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Minimalny (A)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalny (B)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Dodatkowy (C)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości w wariacie maksymalnym z RSS wykazały [REDAKTOWANE]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumba) w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariacie z RSS [REDAKTOWANE] w wariacie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 32,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 62,3 mln w 2. roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wrażliwości w wariacie maksymalnym z RSS wykazały [REDAKTOWANE]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, która biorąc pod uwagę otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie może być zaniżona.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti zgłosili uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, m.in. co do zakresu i częstotliwości przeprowadzanych badań laboratoryjnych.

Tabela 44. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

Część programu	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Kryteria kwalifikacji	Uwzględnienie chorych ze stanem sprawności ECOG =2	Brak uwag	Brak uwag
Określenie czasu leczenia w programie	Brak uwag	Brak uwag	Zgodnie z ChPL pembrolizumabu oraz badaniem rejestracyjnym leczenie powinno być prowadzone przez maksymalnie 24 miesiące
Kryteria wyłączenia z programu	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
Dawkowanie	Brak uwag	Brak uwag	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Brak uwag	Brak uwag	Nie ma wskazań do wykonywania badania ogólnego moczu,
Monitorowanie leczenia	Brak uwag	Tak - w przypadku pembrolizumabu badania krwi co 6-12 tyg.	Nie ma wskazań do wykonywania badania ogólnego moczu,
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Brak uwag	Tak - w przypadku pembrolizumabu badania krwi co 6-12 tyg. oraz Konieczne usunięcie punktu 3.1. Brak dostępności formularza EQ-5D-3L.	Brak uwag
Monitorowanie programu	Brak uwag	Konieczne usunięcie punktu 3.1. Brak dostępności formularza EQ-5D-3L. Tak - w przypadku nivolumabu badania krwi co 6-12 tyg.	Brak uwag
Części programu dotyczące pozostałych leków	Brak uwag	Brak uwag	Proponuję ujednoczenie badań laboratoryjnych w kwalifikacji i monitorowaniu dla wszystkich przeciwciał anti-PD-1/anty-PD-L1 (tj. awelumab, niwolumab, pembrolizumab)

Zaproponowane kryteria włączenia do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM obejmują pacjentów ze stanem sprawności ECOG=0-1. W związku z zawartą w zleceniu MZ prośbą o opinię w sprawie włączenia do terapii pembrolizumabem pacjentów, ze stanem sprawności ECOG 2, takie pytanie zostało zadane ekspertom klinicznym. Dwóch spośród trzech ekspertów opowiedziało się za rozszerzeniem programu o pacjentów ze stanem sprawności ECOG=2, ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa pembrolizumabu względem chemioterapii i szansę na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Jeden z ekspertów proponuje utrzymać zapis ECOG=0-1 ze względu na brak wystarczających danych uzasadniających zmianę zapisu.

Odpowiedzi przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Opinia ekspertów dotycząca włączenia do programu lekowego pacjentów z ECOG=2

Część programu	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Czy w proponowanym programie lekowym powinni zostać ujęci również pacjenci ze stanem sprawności ECOG=2?	<i>W badaniach klinicznych oceniających pembrolizumab w drugiej linii leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym tj. badanie KEYNOTE-045 i KEYNOTE-052 brali udział pacjenci również w stanie wydolności ECOG -2 i tak w badaniu KEYNOTE 052 stanowili oni ok 16 %, ale była to pierwsza linia leczenia. W sytuacji gorszej sprawności bezpieczniejszym leczeniem jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych od chemioterapii, gdyż wykazują korzystniejszy profil bezpieczeństwa dla tej grupy chorych.(KEYNOTE -045)</i>	<i>Tak. Pacjentów w stanie Zubrod 2 było w badaniu bardzo mało. Jednak, biorąc pod uwagę polską populację być może jest to szansa na uzyskania lepszych wyników leczenia.</i>	<i>Proponuję utrzymać zapis ECOG=0-1; brak wystarczających danych uzasadniających zmianę zapisu</i>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.01.2025 r. przy użyciu słów kluczowych: Keytruda, pembrolizumab, urothelial carcinoma.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji międzynarodowych agencji HTA: 1 negatywną (NICE 2021), 3 pozytywne warunkowe (SMC 2018, CADTH 2018, NCPE 2019) oraz 3 pozytywne (PHARMAC 2019, HAS 2018, PBAC 2018). Ponadto na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA odnaleziono dokument z 2018 roku, w którym wskazano, iż wykazano znaczną dodatkową korzyść terapii pembrolizumabem w porównaniu do winfluniny oraz schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszej terapii opartej na platynie.

W rekomendacjach podkreślano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią na bazie paklitakselu, docetakselu lub winfluniny, korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii, brak dostępnych opcji leczenia, a także wysoki koszt ocenianej terapii i niepewną opłacalność. W warunkowo pozytywnych rekomendacjach zalecenia uzależniano od obniżenia ceny leku oraz, w przypadku szkockiej rekomendacji SMC 2018, od uwzględnienia reguły zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach.

W rekomendacji CADTH 2018 wskazano, że wyniki kliniczne można uogólnić na pacjentów bez mierzalnej choroby, w tym tych o nieco gorszym stanie sprawności (ECOG 2), a w rekomendacji PBAC 2017/2018 – iż mało prawdopodobne jest, aby wystąpiły problemy związane z bezpieczeństwem stosowania pembrolizumabu u pacjentów z wynikiem w skali ECOG=2. Ponadto w rekomendacji PHARMAC 2019 zarekomendowano finansowanie tego leku u m.in. chorych ze stanem sprawności ECOG 0-2 i przez maksymalnie 12 tygodni.

Dodatkowo na stronie walijskiej agencji AWMSG odnaleziono informację, iż odstąpiono od oceny pembrolizumabu stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platinę ze względu na ocenę tego leku przez NICE (TA519).

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2023 (N. Zelandia)	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	Komitet PHARMAC przeanalizował nowe dowody dotyczące stosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka urotelialnego w terapii drugiej linii. Pembrolizumab uzyskał wcześniejszą rekomendację z priorytetem średnim, a nowe dane z 5-letniej obserwacji badania klinicznego KEYNOTE-045 dostarczyły nowych dowodów na korzyści tego leku w porównaniu z chemioterapią. W związku z nowymi danymi Komitet zalecił przeprowadzenie szczegółowego modelowania kosztów i korzyści pembrolizumabu, analizując jego skuteczność w stosunku do ceny. Zalecono przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy, analogicznie do horyzontu badania KEYNOTE-045.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2019 (N. Zelandia)	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet PHARMAC zarekomendował finansowanie (ze średnim priorytetem) pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii zawierającej cisplatinę, oraz w drugiej linii dla pacjentów, u których choroba postępowała po wcześniejszej terapii opartej na cisplatinie.</p> <p>Komitet zarekomendował finansowanie leku u m.in. chorych ze stanem sprawności ECOG 0-2 i przez maksymalnie 12 tygodni.</p>
NICE 2021 (Wlk. Brytania)	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NICE nie rekomenduje pembrolizumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych, którzy otrzymali chemioterapię zawierającą platynę. Wg dostępnych wyników badań klinicznych pembrolizumab znacząco wydłuża całkowite przeżycie w porównaniu z docetakselem i paklitakselem. NICE podkreśla, że pembrolizumab spełnia kryteria do uznania go za lek przedłużający życie u schyłku życia, jednak jego opłacalność jest niepewna. W rekomendacji wskazano, że nie jest jasne, który model całkowitego przeżycia jest najbardziej odpowiedni lub jak długo powinno trwać leczenie pembrolizumabem. Ponadto nawet gdy pembrolizumab jest oferowany z uzgodnionym rabatem, najbardziej prawdopodobna ocena opłacalności pozostaje wyższa niż ta, którą NICE zwykle uznaje za akceptowalną w przypadku ocenianego leczenia.</p>
NCPE 2019 (Irlandia)	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	<p>Pozytywna warunkowa rekomendacja.</p> <p>NCPE zaleca rozważenie pembrolizumabu w ramach refundacji w tym wskazaniu, pod warunkiem poprawy opłacalności w porównaniu ze standardową opieką medyczną. Jako komparator w analizie przyjęto schematy chemioterapii paklitakselem i docetakselem, a ocenę oparto o dowody z badania KEYNOTE-045.</p> <p>Komitet oceniający ponadto wskazał, że przedstawiony przez Wnioskodawcę całkowity wpływ na budżet może być niedoszacowany.</p>
CADTH 2018 (Kanada)	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia neoadjuwantowej lub adiuwantowej chemioterapii zawierającej platynę.	<p>Pozytywna warunkowo rekomendacja.</p> <p>Komisja CADTH rekomenduje refundację pembrolizumabu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu. Finansowanie należy kontynuować do czasu potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub po ukończeniu dwuletniego leczenia pembrolizumabem, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>W rekomendacji podkreślono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano klinicznie i statystycznie istotną korzyść w zakresie OS dla pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią na bazie paklitakselu, docetakselu lub winfluniny; • Profil bezpieczeństwa był korzystniejszy w przypadku pembrolizumabu niż w przypadku chemioterapii; • Wyniki kliniczne można uogólnić na pacjentów bez mierzalnej choroby, w tym tych o nieco gorszym stanie sprawności (ECOG 2) i tych z wieloma liniami wcześniejszej chemioterapii; • Przy wnioskowanej cenie pembrolizumabu nie można uznać za opłacalny w porównaniu z chemioterapią, a potencjalny wpływ na budżet może być niedoszacowany.
HAS 2018 (Francja)	W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę	<p>Pozytywna rekomendacja.</p> <p>HAS wskazał, że pembrolizumab zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka nabłonka dróg moczowych lub raka nabłonka dróg moczowych z przerzutami po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej chemioterapii opartej na solach platyny.</p> <p>W rekomendacji podkreślono także wzrost mediany całkowitego przeżycia o 2,9 miesiąca na korzyść pembrolizumabu oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa tego leku w porównaniu z chemioterapią. Zwrócono jednakże uwagę na większe ryzyko zgonu w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia tym lekiem w porównaniu z chemioterapią.</p> <p>HAS podtrzymał swoją pozytywną rekomendację w dokumencie z grudnia 2018 roku.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>SMC 2018 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę</p>	<p>Pozytywna rekomendacja pod warunkiem uwzględnienia reguły zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach.</p> <p>Swoją decyzję Komisja uzasadnia wynikami pochodzącymi z badania klinicznego III fazy, w którym odnotowano statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z wybraną przez badacza chemioterapią jednolekową u pacjentów z rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Rekomendacja uwzględnia korzyści wynikające z Patient Access Scheme (PAS), który poprawia opłacalność pembrolizumabu.</p> <p>W badaniu KEYNOTE kwalifikowani pacjenci mieli wynik sprawności według Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) równy 0, 1 lub 2. Pacjenci z wynikiem ECOG równym 2 byli wykluczani, jeśli mieli dodatkowy niekorzystny czynnik rokowniczy, jeden z następujących: hemoglobina <100 g/L, przerzuty do wątroby lub ostatnia chemioterapia w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Maksymalna długość leczenia w badaniu wyniosła 24 miesiące.</p> <p>W przeprowadzonej analizie użyteczności kosztów w porównaniu do chemioterapii ICER wyniósł 45 833 GBP/QALY przy uwzględnieniu reguły zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach oraz 52 806 GBP/QALY przy nieuwzględnieniu tej reguły.</p>
<p>G-BA 2018 (Niemcy)</p>	<p>Leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszej terapii opartej na platynie lub u dorosłych, u których nie można zastosować terapii opartej na cisplatynie</p>	<p>W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszej terapii opartej na platynie wykazano znaczną dodatkową korzyść w porównaniu do winfluniny oraz chemioterapii.</p> <p>Natomiast w przypadku leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych, u których nie można zastosować terapii opartej na cisplatynie nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p>
<p>PBAC 2017/2018 (Australia)</p>	<p>Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia schematem chemioterapii zawierającym platynę</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W 2017 roku PBAC zdecydowało się nie rekomendować pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu schematu leczenia zawierającego platynę, ze względu na wysoce niepewny i prawdopodobnie niedoszacowany współczynnik efektywności kosztowej w porównaniu ze standardową opieką (paklitaksel lub docetaksel) oraz na znaczne i niepewne implikacje finansowe dla budżetu państwa. W procesie oceny Komitet uwzględnił znaczną potrzebę kliniczną oraz dowody na korzyść ocenianej terapii w zakresie ogólnego przeżycia i profilu bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji (badanie KEYNOTE-045).</p> <p>PBAC uznał wtedy również, że biorąc pod uwagę lepszy profil bezpieczeństwa pembrolizumabu, mało prawdopodobne jest, aby wystąpiły problemy związane z bezpieczeństwem u pacjentów z wynikiem w skali ECOG=2 otrzymujących leczenie pembrolizumabem.</p> <p>PBAC, rozpatrując powtórny wniosek w 2018 roku, zalecił umieszczenie pembrolizumabu na liście leków refundowanych (w zakresie Sekcji 100 Programów Chemioterapii) w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu terapii opartej na platynie. PBAC uznał, że istnieje duże zapotrzebowanie na nowe metody leczenia raka urotelialnego. W opinii PBAC pembrolizumab zapewnia pacjentom znaczną poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardową opieką (paklitaksel lub docetaksel). Komitet PBAC przy ocenie wziął pod uwagę opłacalność kosztową pembrolizumabu przy obniżonej efektywnej cenie leku. Ponadto PBAC wskazał, że ponowny wniosek zawierał rozszerzoną analizę uwzględniającą dane kliniczne z dodatkowych 13,6 miesięcy w porównaniu z wnioskiem złożonym w listopadzie 2017 r.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Brak informacji	■
Belgia	Tak	Brak informacji	■
Bułgaria	Tak	Brak informacji	■
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	■
Cypr	Tak	Brak informacji	■
Czechy	Tak	Brak informacji	■
Dania	Tak	Brak informacji	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	Tak	Brak informacji	■
Francja	Tak	Brak informacji	■
Grecja	Tak	Brak informacji	■
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	■
Holandia	Tak	Brak informacji	■
Irlandia	Tak	Brak informacji	■
Islandia	Tak	Brak informacji	■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Litwa	Tak	Brak informacji	■
Luksemburg	Tak	Brak informacji	■
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	■
Malta	Tak	Brak informacji	■
Niemcy	Tak	Brak informacji	■
Norwegia	Tak	Brak informacji	■
Portugalia	Tak	Brak informacji	■
Rumunia	Tak	Brak informacji	■
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	■
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	■
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Szwecja	Tak	Brak informacji	■
Węgry	Nie	Nie dotyczy	■
Włochy	Tak	Brak informacji	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 14.08.2024) produkt leczniczy Keytruda we wskazaniu: *leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny* jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.¹⁰

¹⁰ Należy wskazać, że produkt leczniczy Keytruda jest refundowany w wielu innych wskazaniach we wszystkich krajach (poza Liechtensteinem).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.11.2024 r., znak PLR.4500.3327.2024.20.ELA (data wpływu do AOTMiT 22.11.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126,

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”¹¹.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 9 grudnia 2024 r. znak OT.423.1.77.2024.AKP.2 Uzupelnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.12.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

Problem zdrowotny

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), 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 nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. *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. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślne – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10–20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.*

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne wskazał paklitaksel i docetaksel jako opcje terapeutyczne stosowane w aktualnej praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne kliniczne. Paklitaksel finansowany jest w ramach chemioterapii w rozpoznaniach wg ICD-10, w których się mieści wnioskowane wskazanie. Docetaksel w ramach chemioterapii nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu, założono, że we wnioskowanym wskazaniu jest finansowany w ramach JGP.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dane do porównania skuteczności pembrolizumabu z paklitakselem i docetakselem pochodzą z badania III fazy KEYNOTE-045, w którym oceniano efektywność pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, którzy doświadczyli progresji lub nawrotu choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Terapie chemioterapeutyczne, takie jak paklitaksel, docetaksel lub winflunina, były stosowane w zależności od decyzji badacza.

Analiza z badania KEYNOTE-045 przeprowadzona po średnio 62,9 miesiącach obserwacji wykazała, że pembrolizumab wydłużał medianę całkowitego przeżycia (OS) do 10,1 miesiąca, w porównaniu do 7,2 miesiąca dla chemioterapii, co było statystycznie istotne (HR = 0,71). Z kolei mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 2,1 miesiąca w grupie pembrolizumabu i 3,3 miesiąca w grupie chemioterapii, bez istotnej różnicy statystycznej (HR = 0,95). W grupie pembrolizumabu zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów żyjących po 12, 24, 36 i 48 miesiącach. Istotnie statystycznie były również wyższe wskaźniki ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i odpowiedzi całkowitej (CR), choć dla stabilizacji choroby (SD) i progresji choroby (PD) wynik ten był istotny statystycznie na niekorzyść technologii wnioskowanej.

¹¹ Ponadto w zleceniu MZ znalazł się następujący zapis: *Równocześnie proszę o opinię w sprawie włączenia do terapii pembrolizumabem pacjentów, ze stanem sprawności ECOG 2.*

W ramach badania oceniono również jakość życia w oparciu o kwestionariusze EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, EQ-5D VAS, które wskazują, iż pacjenci leczeni pembrolizumabem wykazywali stabilność stanu zdrowia, podczas gdy w grupie chemioterapii odnotowano pogorszenie wyników w zakresie tego wskaźnika.

W retrospektywnym badaniu Dang 2022 mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 7,3 miesiąca, a szacowany wskaźnik przeżycia po 6 miesiącach osiągnął wartość 61,5%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 3,1 miesiąca, a wskaźnik PFS po 6 miesiącach wyniósł 42,3%. Odpowiedź obiektywna (ORR) wyniosła 35,9%, co wskazuje na znaczną skuteczność leczenia. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 30,8%.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym w terapii pembrolizumabem z atezolizumabem i niwolumabem (Swami 2021).

W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci w stanie sprawności ECOG 2 stanowili niewielki odsetek populacji (1,1%), z tego powodu nie można wnioskować o skuteczności leczenia w tej grupie.

W badaniu Rizzo 2024, obejmującym pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym i złym stanem ogólnym, mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca dla całej populacji, 18,2 miesiąca dla pacjentów z ECOG-PS 0–1, oraz tylko 3,7 miesiąca dla pacjentów z ECOG-PS 2 ($p < 0,001$). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w całej populacji badanej wynosiła 5,3 miesiąca, 6,2 miesiąca wśród pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 2,8 miesiąca dla pacjentów z ECOG-PS 2.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza porównująca leczenie pembrolizumabem z chemioterapią wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem. W przypadku ogólnych zdarzeń niepożądanych, leczenie pembrolizumabem wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia i mniejszą intensywnością zdarzeń niepożądanych w porównaniu do chemioterapii. Dotyczyło to zarówno zdarzeń ogólnych, jak i ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia.

Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że terapia pembrolizumabem zmniejszyła ryzyko wystąpienia takich objawów jak zmęczenie, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej czy bóle kończyn, ale wiązała się z wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki i niedoczynności tarczycy.

Zdarzenia niepożądane immunologiczne (zapalenie płuc, nadczynność tarczycy występowały częściej u pacjentów leczonych pembrolizumabem, jednak ich nasilenie (stopień 3.-5) było znacznie rzadsze.

Wśród ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca opiera się jedynie na jednym, otwartym badaniu klinicznym KEYNOTE-045, a w analizach podano wyniki zbiorcze, brak natomiast wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych, tj. paklitaksel i docetaksel oddzielnie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Keytruda w porównaniu do chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariancie z RSS natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS ok. 271 tys. zł/QALY. Oszacowana cena progowa produktu leczniczego Keytruda wyniosła [redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej odnotowano w przypadku: [redacted]

[redacted] Jednak w żadnym ze scenariuszy nie odnotowano zmiany wnioskowania z analizy. Prawdopodobieństwo iż pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią jest terapią kosztowo-użyteczną [redacted]

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-045, do którego włączono chorych w stanie sprawności ECOG 0-2. Populacja ta jest niezgodna z wnioskowanym wskazaniem (zapisy PL uwzględniają chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1). Należy wskazać, że pacjenci z ECOG=2 stanowili niewielki odsetek całkowitej populacji badania (1,1%), a wg wnioskodawcy nie jest możliwe wyodrębnienie wyników analizy ekonomicznej, dla pacjentów z ECOG 0-1.

Niepewność wyników analizy ekonomicznej powodowana jest również koniecznością ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-045 poza jego horyzont (2 lata). Ponadto w analizie podstawowej przyjęto, że podanie PEM odbędzie się w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem

programu”, co jest sprzeczne z opinią większości ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT. Testowany w analizie wrażliwości scenariusz, w którym przyjęto podanie PEM w ramach hospitalizacji 1-dniowej wykazał jednak niewielki wpływ na wyniki analizy ([REDACTED]).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumba) w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” wyniosą w wariantcie z RSS [REDACTED] w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 32,4 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 62,3 mln w 2. roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie maksymalnym z RSS wykazały [REDACTED]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, która biorąc pod uwagę otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie może być zaniżona.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertcy zgłosili uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego, m.in. co do zakresu i częstości przeprowadzanych badań laboratoryjnych.

Dwóch spośród trzech ekspertów opowiedziało się za rozszerzeniem programu o pacjentów ze stanem sprawności ECOG=2, ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa pembrolizumabu względem chemioterapii i szansę na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Jeden z ekspertów proponuje utrzymać zapis ECOG=0-1 ze względu na brak wystarczających danych uzasadniających zmianę zapisu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji międzynarodowych agencji HTA: 1 negatywną (NICE 2021), 3 pozytywne warunkowe (SMC 2018, CADTH 2018, NCPE 2019) oraz 3 pozytywne (PHARMAC 2019, HAS 2018, PBAC 2018). Ponadto na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA odnaleziono dokument z 2018 roku, w którym wskazano, iż wykazano znaczną dodatkową korzyść terapii pembrolizumabem w porównaniu do winfluniny oraz schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszej terapii opartej na platynie.

W rekomendacjach podkreślano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią na bazie paklitakselu, docetakselu lub winfluniny, korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii, brak dostępnych opcji leczenia, a także wysoki koszt ocenianej terapii i niepewną opłacalność. W warunkowo pozytywnych rekomendacjach zalecenia uzależniano od obniżenia ceny leku oraz, w przypadku szkodliwej rekomendacji SMC 2018, od uwzględnienia reguły zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach.

W rekomendacji CADTH 2018 wskazano, że wyniki kliniczne można uogólnić na pacjentów bez mierzalnej choroby, w tym tych o nieco gorszym stanie sprawności (ECOG 2), a w rekomendacji PBAC 2017/2018 – iż mało prawdopodobne jest, aby wystąpiły problemy związane z bezpieczeństwem stosowania pembrolizumabu u pacjentów z wynikiem w skali ECOG=2. Ponadto w rekomendacji PHARMAC 2019 zarekomendowano finansowanie tego leku u m.in. chorych ze stanem sprawności ECOG 0-2 i przez maksymalnie 12 tygodni.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Balar 2023** Balar A. V., Castellano D. E., Grivas P., Vaughn D. J. i in., Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up, *Annals of Oncology*, 34 (3): 289-299, 2023.
- Bantounou 2023** Bantounou M. A., Plascevic J., Macdonald L., Wong M. C. i in., Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review, *Current Urology*, 17 (4): 271-279, 2023.
- Bellmunt 2017** Bellmunt J., De Wit R., Vaughn D. J., Fradet Y. i in., Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma, *New England Journal of Medicine*, 376 (11): 1015-1026, 2017.
- Bellmunt 2022** Bellmunt J., de Wit R., Fradet Y., Climent M. A. i in., Putative Biomarkers of Clinical Benefit With Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer: Results from the KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 Landmark Trials, *Clinical Cancer Research*, 28 (10): 2050-2060, 2022.
- Ciccarese 2019** Ciccarese C., Iacovelli R., Bria E., Mosillo C. i in., Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis, *Seminars in Oncology*, 46 (1): 65-72, 2019.
- Dang 2022** Dang E., Vallée A., Lepage-Seydoux C., Sejean K. i in., Clinical Benefit of Pembrolizumab in Advanced Urothelial Cancer Patients in Real-Life Setting: An Efficacy and Safety Monocentric Study, *Current Oncology*, 29 (2): 945-955, 2022.
- Di Nunno 2018** Di Nunno V., De Luca E., Buttiglieri C., Tucci M. i in., Immune-checkpoint inhibitors in previously treated patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 129 124-132, 2018.
- Ferro 2023** Ferro M., Crocetto F., Tataru S., Barone B. i in., Predictors of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Genitourinary Cancer*, 21 (5): 574-583, 2023.
- Fradet 2019** Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D. J., Lee J. L. i in., 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 (6): 970-976, 2019.
- Guo 2021** Guo L., Wang X., Wang S., Hua L. i in., Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in PD-L1 selected or unselected patients vs. control group in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma, *Oncolimmunology*, 10 (1): 2021.
- Gwynn 2018** Gwynn M. E., DeRemer D. L., The Emerging Role of PD-1/PD-L1-Targeting Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma, *Annals of Pharmacotherapy*, 52 (1): 60-68, 2018.
- Kardoust 2023** Kardoust Parizi M., Matsukawa A., Bekku K., Klemm J. i in., Metastatic Organotropism Differential Treatment Response in Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *European Urology Oncology*, 2023.
- Liao 2023** Efficacy and Safety of Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitor for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Current Oncology*, 30 (11): 9940-9952, 2023.
- Maiorano 2022** Maiorano B. A., De Giorgi U., Ciardiello D., Schinzari G. i in., Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced Bladder Cancer: Seize the Day, *Biomedicines*, 10 (2): 2022.
- Maisch 2023** Maisch P., Hwang E. C., Kim K., Narayan V. M. i in., Immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023 (10): 2023.
- Narayan 2018** Narayan V., Kahlmeyer A., Dahm P., Skoetz N. i in., Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018 (7): 2018.
- Pattanaik 2019** Pattanaik S., Dey S., Jaiswal N., Rohilla R. i in., Efficacy and safety of programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors in advanced urothelial malignancy: A systematic review and meta-Analysis, *Indian Journal of Urology*, 35 (2): 101-115, 2019.

Petrylak 2017	Petrylak D., Vogelzang N. J., Fradet Y., Bajorin D. i in., Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab (pembro) versus individual investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer (uc), <i>Annals of Oncology</i> , 28 v298, 2017.
Rassy 2018	Rassy E. E., Bakouny Z., Aoun F., Haddad F. G. i in., A network meta-analysis of the PD(L)-1 inhibitors in the salvage treatment of urothelial bladder cancer, <i>Immunotherapy</i> , 10 (8): 657-663, 2018.
Rijnders 2017	Rijnders M., de Wit R., Boormans J. L., Lolkema M. P. J. i in., Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibition in Urological Cancers, <i>European Urology</i> , 72 (3): 411-423, 2017.
Rizzo 2024	Rizzo A, Marques Monteiro FS, Urun Y, et al. Pembrolizumab in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma with ECOG Performance Status 2: A Real-World Study from the ARON-2 Project, Springer Nature 2024.
Swami 2021	Swami U., Haaland B., Kessel A., Nussenzevig R. i in., Comparative Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Platinum Refractory Advanced Urothelial Carcinoma, <i>Journal of Urology</i> , 205 (3): 709-717, 2021.
Vaughn 2018	Vaughn D. J., Bellmunt J., Fradet Y., Lee J. L. i in., Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-045: A phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 36 (16): 1579-1587, 2018.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2024	https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf [dostęp 10.01. 2025]
AWMSG 2017	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda5/
CADTH 2018	Keytruda for Metastatic Urothelial Carcinoma. Reimbursement Review. PC0117-000 https://www.cda-amc.ca/keytruda-metastatic-urothelial-carcinoma-details
EAU 2022	https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology [dostęp 10.01.2025]
EAU 2022	https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology [dostęp 10.01.2025]
EAU 2024 RPM	https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf [dostęp 10.01.2025]
EAU 2024 UTUC	https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2024.pdf [dostęp 10.01.2025]
EAU UTC 2022	https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology [dostęp 10.01.2025]
EAU UTUC 2023	https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/chapter/introduction [dostęp 10.01.2025]
ESMO 2024	https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900075-9 [dostęp 10.01.2025]
G-BA 2018	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) https://www.g-ba.de/beschluesse/3257/
HAS 2018	KEYTRUDA (pembrolizumab) - Opinions on drugs - Posted on Jul 19 2018 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830777/en/keytruda-pembrolizumab-monoclonal-antibody
NCCN 2024.5	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [dostęp 10.01.2025]
NCPE 2019	Pembrolizumab (Keytruda®) for Urothelial Carcinoma 2L https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-for-urothelial-carcinoma-2l/
NICE 2021	Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy Technology appraisal guidance Published: 28 April 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta692/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinum-containing-chemotherapy-pdf-82609437160645

PBAC 2017	Pembrolizumab (urothelial cancer): Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL; Keytruda https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/pembrolizumab-urothelial-cancer-psd-november-2017
PBAC 2018	Pembrolizumab (urothelial cancer): Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL; Keytruda https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Pembrolizumab-psd-july-2018
PHARMAC 2019	https://pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-record-2019-04.pdf
PHARMAC 2023	https://pharmac.govt.nz/assets/2023-10-12-Cancer-Treatments-Advisory-Committee-Record.pdf
PTOK 2022	Wysocki PJ, Chłosta P, Antoniewicz A, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku pęcherza moczowego, Via Medica 2022
PTOK 2024	Opinia ekspertów Wysocki et. Al. Optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka pęcherza moczowego, moczowodu i miedniczki nerkowej — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Onkol Prakt Klin Edu. Copyright © 2024 Via Medica, ISSN 2450–1646, e-ISSN 2450–6567
SMC 2018	Pembrolizumab (Keytruda®) as monotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-129118/

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (11.2024 r.)
AWA Bavencio, OT.4231.58.2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)” Analiza weryfikacyjna
Komunikat MZ 2023	https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-produktow-leczniczych-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-procedury-ratunkowego-dostepu-do-technologiei-lekowych15 [dostęp 13.06.2024]

