



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)

we wskazaniu:

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
pembrolizumabem (ICD-10: C34)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.38.2016

Data ukończenia: 30 grudnia 2016 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 MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASPO	American Society of Preventive Oncology
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BHCKC	Belgian Health Care Knowledge Centre
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health
CCO	Cancer Care Ontario
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CTC	wspólne kryteria toksyczności (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>)
CTCAE	skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DCT	docetaksel
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EACR	The European Association for Cancer Research
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
ECCO	European CanCer Organization
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EGFR-TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla czynnika wzrostu naskórka (gefitynib)

EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>EuroQol 5D</i>)
EQ-VAS	Wizualna analogowa skala VAS kwestionariusza EQ-5D (ang. <i>EuroQol – Visual Analogue Scale</i>)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EURD	European Union Reference Date
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
fiol.	fiolka
G-BA	Wspólny Komitet Federalny (ger. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GMMM-NTS	Brytyjska organizacja zrzeszająca specjalistów zajmujących się optymalizacją wyboru terapii w hrabstwie Greater Manchester (ang. <i>Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Gy	Grej – jednostka dawki pochłoniętego promieniowania
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
irRC	immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>immune-related Response Criteria</i>)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice-response system</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	kilogram
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCSS	skala objawów raka płuc (ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mg	miligram
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
mITT	populacja oceniana według zasady „modified intention to treat” - ze zmodyfikowaną intencją leczenia
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MTRACK	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>numer needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>numer needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OMHALTC	Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
p.c.	powierzchnia ciała
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed cell death-1</i>)
PD-2	receptor programowanej śmierci komórki 2 (ang. <i>programmed cell death-2</i>)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PD-L2	ligand programowanej śmierci komórki 2 (ang. <i>programmed death-ligand 2</i>)
PEMBR	pembrolizumab
pERC	komisja ekspertów z CADTH
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PI	Prescrire International
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RCTH	radiochemioterapia
RD	różnica ryzyk (ang. <i>risk difference</i>);

RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RTH	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
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
TK	tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja służąca do oceny anatomicznego zasięgu nowotworu (ang. <i>tumor, nodes, metastases</i>)
TPS	wartość określająca wielkość nowotworu (ang. <i>tumor proportion score</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
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	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	25
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	27
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	27
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	35
4. Ocena analizy klinicznej	36
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	36
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	45
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	46
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	60

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60
4.3.	Komentarz Agencji	61
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	80
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	82
6.4.	Komentarz Agencji	82
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	84
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	89
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	93
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	93
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	94
12.	Kluczowe informacje i wnioski	95
13.	Źródła.....	100
14.	Załączniki.....	103

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.10.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.530.2016.PB

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), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003– [REDACTED] zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road

Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Wielka Brytania

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.10.2016 r., znak PLA.4600.530.2016.PB (data wpływu do AOTMiT 27.10.2016), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.11.2016 r., znak OT.4351.38.2016.MZ.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.12.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1586.2016.3.MKR z dnia 7.12.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.

Uzupełnienia do raportu HTA dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1586.2016.3.MKR z dnia 7.12.2016 r:

- Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, EAN: 5901549325003,
Kod ATC	L 01 XC 18
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji.
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. <i>Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca:</i> Pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zvalidowanym testem. <i>Dawkowanie:</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. 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.
Droga podania	Podanie dożylnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga 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.

ATC - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, **EAN** - Europejski Kod Towarowy (ang. *European Article Number*), **NDRP** - niedrobnokomórkowy rak płuca, **PD-1** - Receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed cell death-1*), **PD-L1** - ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*), **PD-L2** - ligand programowanej śmierci komórki 2 (ang. *programmed death-ligand 2*)

Źródło: ChPL Keytruda (www.ema.europa.eu, data dostępu: 25.11.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1024/002, 17.07.2015 r., EMA Rejestracja we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce 29 lipca 2016 roku.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak: Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji.</p>
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu 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>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*), **EGFR** - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*), **EMA** - Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), **EURD** - ang. *European Union Reference Date*, **nd** - nie dotyczy, **NDRP** - niedrobnokomórkowy rak płuca

Źródło: ChPL Keytruda (www.ema.europa.eu, data dostępu: 25.11.2016 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Keytruda był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2016 r., we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43), w ramach programu lekowego. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowisko nr 3/2016), jak i Prezes Agencji (rekomenacja nr 2/2016) uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43), w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Z uwagi na związek z problemem decyzyjnym dotyczącym preparatu Keytruda, poniżej dodatkowo przedstawiono stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące innych produktów leczniczych, które były rozpatrywane we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego: Opdivo (niwolumab), Vargatef (nintedanib), Alimta (pemetrexed), Iressa (gefitynib), Tarceva (erlotynib). Wszystkie wymienione produkty lecznicze poza Tarcewą (erlotynibem) otrzymały negatywne stanowiska Rady Przejrzystości oraz negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT we wnioskowanych wskazaniach.

Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. W uzasadnieniu podano brak efektywności kosztowej wynikającej z leczenia niwolumabem oraz duże obciążenie płatnika publicznego, zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS jak i w wariantcie bez jego uwzględnienia.

Negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT otrzymał także produkt leczniczy Vargatef (nintedanib) we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Stwierdzono, że przy zaproponowanej przez wnioskodawcę cenie leku oraz przy proponowanym RSS, koszt leczenia nintedanibem przekroczyłby próg efektywności kosztowej obowiązujący w Polsce. Dodatkowo wskazano także na niekorzystny profil bezpieczeństwa, wynikający zwłaszcza ze zwiększenia efektywności enzymów wątrobowych.

Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT wydali także negatywną opinię dotyczącą refundacji produktu leczniczego Alimta (pemetrexed) w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby

bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetrekselem. Jako uzasadnienie podano brak efektywności kosztowej oraz klinicznej.

Negatywną rekomendację uzyskał także produkt leczniczy Iressa (gefitynib), we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR, jednakże dane kliniczne dotyczące stosowania leku Iressa w II linii leczenia nie były przekonujące. Stosowanie gefitynibu uznano za nieefektywne kosztowo, a przyjęte wskaźniki opłacalności zostały wielokrotnie przekroczone.

Natomiast w przypadku produktu leczniczego Tarceva (erlotynib), Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT uznali za niezasadne finansowanie w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.”, lecz jednocześnie pozytywnie zaopiniowano finansowanie erlotynibu w ramach rozszerzenia istniejącego programu, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Stosowanie erlotynibu w porównaniu z chemioterapią wykazało statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby oraz zmniejszenie działań niepożądanych, a w efekcie pozytywny wpływ na jakość życia chorych.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktów leczniczych ocenianych we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2016 z dnia 11 lipca 2016r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu państwa publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji (publikacje w formie abstraktu konferencyjnego oraz badania niepublikowane) dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m. in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia oraz czasem leczenia (...).</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedan b), we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wniosek dotyczy dodania leku Vargatef (nintedanib) do obecnie stosowanego jako II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o utkaniu gruczolakoraka w stadium zaawansowania IIIb/IV docetakselu. Taki sposób stosowania leku Vargatef uzyskał w procedurze centralnej rejestrację na</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>terenie Unii Europejskiej w listopadzie 2014r. Podstawą decyzji rejestracyjnej był wynik jednego dużego wielośrodkowego badania klinicznego, w którym terapia dwulekowa Vargatefem i docetakselem wydłużyła, w porównaniu z monoterapią docetakselem, medianę przeżycia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc o utkaniu gruczolakoraka z 10,3 do 12,6 miesiący. Przy zaproponowanych przez wnioskodawcę cenie leku i instrumencie podziału ryzyka koszt uzyskania tego skromnego efektu przekroczyłby aktualnie obowiązujący w Polsce próg efektywności kosztowej terapii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii. Dostępne badanie kliniczne porównujące nintedanib+docetaksel z docetakselem w monoterapii wykazało istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej dla punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wynosiła 12,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej 10,3 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej wynosiła 4,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,8 miesiąca. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej (nawet po uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka) względem podstawowego komparatora jakim była monoterapia docetakselem. Ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowany lek w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, gdzie populacja w obydwu latach pozostawała na tym samym poziomie, co może nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego. Dodatkowo należy wskazać na niekorzystny profil bezpieczeństwa zwłaszcza odnośnie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (u około 42,8% pacjentów). Zgodnie z badaniem LUME-Lung 1, stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z monoterapią docetakselem wiązało się z ponad czteremkrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej o stopniu nasilenia ≥ 3 oraz ponad siedmiokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginowej o stopniu nasilenia ≥ 3. Interpretując te wyniki należy mieć na uwadze fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel, u pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 299/2014 z dnia 13 października 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alimta (pemetrexed), we wskazaniu: w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu <i>continuous maintenance</i> u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Technologia nie jest efektywna kosztowo i nie jest wysoce efektywna klinicznie. Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu podziału ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 227/2014 z dnia 9 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego – Alimta (Pemetrexed), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej interwencji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pemetreksedem (ICD-10 C 34.0)”. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność o niewielkim znaczeniu klinicznym omawianej technologii w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. W badaniu PARAMOUNT (PEM + BSC vs PLC + BSC) odnotowano większy wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (4,4 vs 2,8 miesiąca) oraz istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego, mierzony od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego (13,9 vs 11,0 miesiący) oraz od rozpoczęcia I linii leczenia (16,9 vs 14,0 miesiący). Według wyników analiz ekonomicznych wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, a dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka. Ewentualna refundacja pemetreksedu w omawianym wskazaniu wiązałaby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. W tym kontekście ekspert kliniczny zwraca uwagę, że istnieją inne, pilniejsze niezaspokojone potrzeby w tej grupie chorych, w szczególności nowe leki ukierunkowane molekularnie. Eksperti kliniczni wyrazili swoje wątpliwości odnośnie refundacji leczenia podtrzymującego pemetreksedem, wskazując na kontrowersje w zakresie oceny wyników klinicznych takiego leczenia.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR. Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne środki w tym docetaksel. Z drugiej jednak strony podstawowe badanie (Kim 2008) nie wykazało różnic w całkowitym przeżyciu między docetakselem a gefitynibem u pacjentów w II linii leczenia, co więcej nie wykazano różnic w subpopulacjach różniących się ekspresją EGFR. Ponadto w badaniu Douillard 2010 w subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR dla żadnej z subpopulacji badanych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy grupą przyjmującą gefitynib a grupą otrzymującą docetaksel. Badanie oceniające inny inhibitor EGFR erlotyn b z gefityn b nie miało charakteru badania porównawczego i dlatego nie może stanowić dowodu na identyczną skuteczność obu leków (Kim 2012). Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność gefitynibu i docetakselu należy zwrócić także uwagę, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone. Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 podkreśla brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefityn b) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia. Wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed. W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne leki w tym docetaksel. Dla żadnej z subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy dla mediany przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących gefitynib względem grupy chorych otrzymujących docetaksel (odpowiednio: 8,4 mies. vs. 7,5 mies., 7,9 mies. vs. 6,5 mies. oraz 6,4 mies. vs 6,0 mies.). Porównując skuteczność gefitynibu, docetakselu i pemetreksedu należy podkreślić, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo, a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone. Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 zwraca uwagę na brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii. Zgodnie z zapisami finansowanego obecnie programu lekowego, w ramach II linii leczenia chorych na NDRP w stadium zaawansowanym finansowany jest erlotynib, który zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, jest lekiem o identycznym mechanizmie działania jak gefitynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzącym do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, stąd finansowanie ze środków publicznych gefitynibu w drugiej linii leczenia (niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie EGFR wydaje się być uzasadnione. W opinii Prezesa koszty obu terapii są porównywalne. Z uwagi na ściśle zdefiniowaną i ograniczoną populację, Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Za takim rozwiązaniem przemawia fakt, że nie generowałoby to kosztów dodatkowych, ponieważ dotyczy populacji już objętej programem. Należy także zauważyć doniesienia o najnowszym włoskim badaniu, które opublikowane w The Lancet Oncology, pokazuje, że w leczeniu 90 proc. przypadków niedrobnokomórkowego nowotworu płuc, standardowa chemioterapia jest bardziej skuteczna niż leczenie najdroższymi, innowacyjnymi lekami w terapiach celowanych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotyn b) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotyn b. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva (erlotynib). w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>

BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), **ECOG** - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), **EGFR** - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*), **NDRP** - niedrobnokomórkowy rak płuca, **NICE** – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), **PEM** – pembrolizumab, **PKB** - produkt krajowy brutto, **PLC** – placebo, **RSS** - instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), **WHO** - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, EAN: 5901549325003- [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	Obecnie preparat Keytruda refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34).
--	---

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie patomorfologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie klinicznie w stopniach IIIB (stan wykluczający możliwość zastosowania leczenia o założeniu potencjalnie radykalnym – resekcja, radiochemioterapia lub radioterapia) lub IV; 3) potwierdzona obecność ekspresji PDL-1 – wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% lub więcej; 4) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji RECIST; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; 6) nieskuteczne wcześniejsze przynajmniej jedno systemowe leczenie farmakologiczne (chemioterapia lub inhibitor EGFR lub inhibitor ALK) niedrobnokomórkowego raka płuca lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 7) niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca; 8) nieobecność wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia; 9) wiek powyżej 18. roku życia; 10) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG; 11) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 12) wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny w surowicy nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; c) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; 13) brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby oceniona według aktualnych kryteriów skali RECIST; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3. lub 4. stopnia według kryteriów CTC (ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>), za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną. Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień 1 lub 2; 4) nieakceptowalna nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 5) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie; 6) ciąża.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone są zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona ekspresja PD-L1 za pomocą metody immunohistochemicznej j; 2) diagnostyka obrazowa umożliwiająca ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej; 3) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, pozytonowa tomografia emisyjna) w zależności od sytuacji klinicznej; 4) pomiar masy ciała; 5) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 6) ocena sprawności w skali ECOG; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek; b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT, AST), bilirubina całkowita, kreatynina, TSH.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa umożliwiająca ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, co 9-12 tygodni lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, pozytonowa tomografia emisyjna) w zależności od sytuacji klinicznej co 9-12 tygodni lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 3) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek; b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT, AST), bilirubina całkowita, kreatynina, TSH; c) badanie ogólne moczu. 4) ocena działań niepożądanych.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*), **ALT** - aminotranferaza alaninowa, **AST** - aminotranferaza asparaginianowa, **CTC** – wspólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*), **ECOG** - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), **EGFR** - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*), **OW NFZ** - Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia, **PDL-1** - Ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*), **RECIST** - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*), **SMPT** - System Monitorowania Programów Terapeutycznych, **TSH** - hormon tyreotropowy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Keytruda miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C 34)”. Jest to zasadna kategoria dostępności refundacyjnej, zgodna z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Lek Keytruda jest obecnie refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1143.0 – Pembrolizumab we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43). Zdaniem analityków Agencji wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Należy natomiast zauważyć, że zmianie musi ulec nazwa grupy. Ponieważ w ramach grupy refundowane będzie tylko jedno opakowanie, zatem ono będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Należy zauważyć, że zgodnie z raportem NICE, w Wielkiej Brytanii cena pembrolizumabu za fiolkę 50 mg wynosi 1 315 funtów brytyjskich bez VAT (6 917 zł przy kursie z dnia 14.12.2016 r.) (ponadto firma zobowiązała się do obniżenia cen), co stanowi niższą kwotę niż

W świetle wnioskowanego wskazania, treść uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C 34)” zawęża kryteria kwalifikacji pacjentów do programu, ponieważ konieczna jest potwierdzona obecność ekspresji PDL-1 w komórkach nowotworowych o wymaganym poziomie ekspresji PDL-1 wynoszącym co najmniej 50%. Jest to także zawężenie wobec wskazania rejestracyjnego zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, w którym wskazane jest stosowanie leku Keytruda w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem raka płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miększu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne oraz przebieg kliniczny i sposoby leczenia, pierwotne nowotwory płuca można podzielić na:

1. **Niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)** – jest to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 85% przypadków pierwotnych raków płuc.
2. **Drobnokomórkowego raka płuca (DRP)** – rozpoznawany w ok. 15% przypadków pierwotnych raków płuc.

Drobnokomórkowy rak płuca ma odmienne cechy kliniczne i histologiczne i nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy drobnokomórkowego raka płuca to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji (niekontrolowanego namnażania się komórek nowotworowych);
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

[Źródło: Szczekliak 2015]

Klasyfikacja NDRP

Ze względu m.in. na postaci morfologiczne, cechy biologiczne oraz przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **Rak płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*):
 - brodawkowy;
 - jasnokomórkowy;
 - z drobnych komórek;
 - bazaloidny.

Płaskonabłonkowy rak płuca stanowi w Polsce ok. 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Główną przyczyną zachorowania jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy. Ten rodzaj nowotworu występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Lokalizuje się on zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo). Często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym, czasem dochodzi także do powstania centralnej martwicy guza, przypominającej ropień płuca. Komórki raka złuszcniają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli.

- **Gruźlakorak** (ang. *adenocarcinoma*):
 - zrazikowy;
 - brodawkowy;
 - oskrzelikowo-pęcherzykowy;
 - lity, z produkcją śluzu.

Gruźlakorak stanowi w Polsce ok. 30% pierwotnych nowotworów płuca. Najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruźlakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruźlakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.

- **Rak wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%):
 - z cechami neuroendokrynności;
 - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności;
 - bazaloidny;
 - typu *lymphoepithelioma*;
 - jasnokomórkowy;
 - z fenotypem prążkowanokomórkowym.

Rak wielkokomórkowy jest najrzadszym spośród głównych typów raka płuca i stanowi ok. 10%. Zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny raka wielkokomórkowego jest podobny do przebiegu w gruczolakoraku.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według stopnia zaawansowania raka płuca.

[Źródło: Szczekliki 2015]

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

[Źródło: Szczekliki 2015]

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2003-2013. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2014-2016.

Tabela 6. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2013 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Mężczyźni	15 762	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609
Kobiety	4 781	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915
Ogółem	20 543	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524

Tabela 7. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2013 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Mężczyźni	16 301	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981
Kobiety	4 688	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647
Ogółem	20 989	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

[Źródło: AWA AOTMiT-OT.4351.16.2016 r.]

Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występuje często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne

grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

1. Objawy podmiotowe

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);
- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwioplucie (15–30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, choroby spowodowanej przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwężenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwężenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;
- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdzia;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczka, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.

2. Objawy przedmiotowe

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są także palce pałeczkowate.

3. Ocena stanu sprawności

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 8. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

[Źródło: Szczeklik 2015]

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- **Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej i bocznej** – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- **Tomografia komputerowa klatki piersiowej** – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- **Pozytonowa tomografia emisyjna** – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- **Rezonans magnetyczny** – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy.

[Źródło: Szczekliak 2015]

Ocena zaawansowania nowotworu

Na podstawie przeprowadzonych badań można określić anatomiczny zasięg nowotworu – w tym celu stosuje się klasyfikację TNM (ang. *tumor, nodes, metastases*). Poszczególne zestawienia cech T, N oraz M grupuje się w poszczególne stopnie zaawansowania. Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM z 2010 roku. Na podstawie badania histologicznego można ocenić także stopień złośliwości nowotworu. Poniższa tabela przedstawia klasyfikację TNM raka płuca.

Tabela 9. Ocena zaawansowania guza pierwotnego, przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych w niedrobnokomórkowym raku płuca

Guz pierwotny (T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego, lub guz jest rozpoznawany na podstawie stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, lecz jest niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo.
T0	Brak cech obecności guza pierwotnego.
Tis	Postać przedinwazyjna raka (<i>in situ</i>).
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm (T1a: ≤ 2 cm, T1b: $>2-3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną. W badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzeli głównych.
T2	Guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤ 7 cm (T2a: $>3-5$ cm, T2b: $>5-7$ cm, lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający główne oskrzele w odległości ≥ 2 cm od rozwidlenia tchawicy; • naciekający opłucną trzewną; • powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz nieobejmujące całego płuca.
T3	Guz o największym wymiarze >7 cm, lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową lub osierdzie; • guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości <2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający; • guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca; • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.
T4	Guz każdej wielkości o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekający śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu; • guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.
Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N)	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.
N1	Przerzuty do węzłów przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie.
N2	Przerzuty do węzłów śródpiersiowych po stronie guza i/lub do węzłów pod ostrogą główną.
N3	Przerzuty do przeciwległych węzłów wnękowych lub śródpiersiowych, przerzuty do węzłów nadobojczykowych.
Przerzuty odległe (M)	
Mx	Brak możliwości oceny obecności przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdza się przerzutów.
M1a	Odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu; ogniska raka w opłucnej lub wysięk nowotworowy w opłucnej lub osierdziu.
M1b	Obecne są przerzuty odległe.

Tabela 10. Stadia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca według klasyfikacji TNM

Stopień	T	N	M
Rak utajony	Tx	N0	M0
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień IA	T1a, T1b	N0	M0
Stopień Ib	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Stopień IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0

	T4	N0, N1	M0
Stopień IIIB	T4	N2	M0
	dowolny	N3	M0
Stopień IV	dowolny	dowolny	M1a, M1b

Tabela 11. Skala stopni złośliwości raka płuca

Stopnie złośliwości raka płuca	
Gx	Nie można ocenić stopnia złośliwości
G1	Rak dobrze zróżnicowany
G2	Rak średnio zróżnicowany
G3	Rak nisko zróżnicowany
G4	Rak niezróżnicowany

[Źródło: Szczeklik 2015; Kołodziej 2010]

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

[Źródło: KRN 2013, Szczeklik 2015, AWA AOTMiT-OT.4351.16.2016]

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca:

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;
- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.

Leczenie chirurgiczne

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz z otaczającym go mięszem płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;
- pneumonektomia – usunięcie całego płuca, zabieg ten wykonywany jest w przypadku, gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat płuca;
- segmentektomia – najrzadziej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu segmentu płuca. Ten rodzaj zabiegu można zastosować jedynie w przypadku, gdy wielkość guza nie przekracza 7 cm i gdy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapia

Kolejną stosowaną metodą jest radioterapia, czyli naświetlanie przy wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Można wyróżnić dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;

- brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się także chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostatycznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i docetaksel. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed.

Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład skutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Mutacje w genie EGFR występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczołowym rakiem płuca.

Bardzo rzadko występującą odmianą niedrobnokomórkowego raka płuca jest odmiana związana z mutacją ALK (+). Występuje ona u około 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca.

[Źródło: Szczeklik 2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD L1 TPS \geq 50%). W tabeli poniżej zebrano odpowiedzi ekspertów.

Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii	Dr n. med. Robert Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc, Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie
Oszacowanie rocznej liczebności populacji w Polsce, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem	„W Polsce rocznie NDRP jest rozpoznawany u około 17 000 chorych. Nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub miejscowe zaawansowanie uniemożliwiające zastosowanie leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii) jest rozpoznawany u około 8 000 chorych. Dodatkowo – u około 3 000 chorych z rozpoznaniem NDRP ustalonym w poprzednich latach dochodzi do uogólnienia choroby. Łącznie – NDRP w stadium zaawansowanym jest rozpoznawany u około 11 000 chorych. Leczenie systemowe (chemioterapia lub inhibitory tyrozynowych kinaz EGFR lub ALK) może być zastosowane u około 5000 chorych na zaawansowanego NDRP (chemioterapia – około 4 500 chorych, inhibitory kinaz tyrozynowych – około 500 chorych); pozostali chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP nie kwalifikują się	„Według danych KRN liczba zachorowań na raka płuca wynosi ok. 22 000 rocznie. Płaskonabłonkowy NDRP stanowi od 25% do 30% przypadków – ok. 6-7 tysięcy rocznie, rak gruczołowy i wielkomórkowy ok. 50% - 11000 przypadków rocznie. Ponad połowa z nich jest leczona leczeniem I rzutu (chemioterapia lub leczeniem molekularnym) – 8 000 chorych. Do drugorzutowego leczenia można będzie zakwalifikować ok. 30% z nich – 2 500 – 2 800 chorych. U połowy z nich TPS > 50%.”

Ekspert kliniczny		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii	Dr n. med. Robert Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc, Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie
		do leczenia systemowego z powodu niezadowolającego stanu sprawności lub niewydolności narządowych i współwystępowania innych chorób. Progresja choroby po leczeniu pierwszej linii dotyczy około 3000 chorych, z czego u około 1 000-1 500 chorych można rozważyć zastosowanie drugiej linii leczenia. Wydaje się, że rzeczywistymi kandydatami do stosowania immunoterapii w ramach drugiej linii leczenia może być około 1 000 chorych rocznie.	
	Pacjenci ze wskazaniami innymi niż wnioskowane	„Stosowanie pembrolizumabu może być rozważane w zaawansowanym czerniaku oraz raku nerkowo komórkowym.”	„Lek jest też zarejestrowany w leczeniu czerniaka.”
Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana	Pacjenci z wnioskowanym wskazaniem	„Pembrolizumab nie jest obecnie stosowany u chorych na zaawansowanego NDRP.”	„Brak refundacji – jeśli stosowany to incydentalnie.”
	Pacjenci ze wskazaniami innymi niż wnioskowane	„Informacje na temat stosowania pembrolizumabu w innych wskazaniach należy uzyskać od Narodowego Funduszu Zdrowia (wydaje się, że liczba jest niewielka).”	Brak danych
Oszacowanie rocznej liczebności populacji z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		„ Okolo 1000 chorych. ”	„Według danych KRN liczba zachorowań na raka płuca wynosi ok. 22 000 rocznie. Płaskonabłonkowy NDRP stanowi od 25% do 30% przypadków – ok. 6-7 tysięcy rocznie, rak gruczołowy i wielkomórkowy ok. 50% - 11 000 przypadków rocznie. Ponad połowa z nich jest leczona leczeniem I rzutu (chemioterapia lub leczeniem molekularnym) – 8 000 chorych. Do drugorzutowego leczenia można będzie zakwalifikować ok. 30% z nich – 2500 - 2800 chorych. U połowy z nich wystąpi tumor proportion score TPS >50%. Populacja beneficjentów programu wyniesie ok. 1 500 chorych. ”

TPS- (ang. tumour proportion score) ocena stopnia ekspresji

W opinii ekspertów klinicznych szacowana liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wynosi około 20 tysięcy osób rocznie (wg prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego 17 tysięcy osób rocznie, a wg dr n. med. Roberta Kieszko 22 tysiące osób rocznie). W opinii prof. Krzakowskiego niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium zaawansowanym jest rozpoznawany łącznie u około 11 000 chorych, a „*progresja choroby po leczeniu pierwszej linii dotyczy około 3000 chorych, z czego u około 1 000-1 500 chorych można rozważyć zastosowanie drugiej linii leczenia. Wydaje się, że rzeczywistymi kandydatami do stosowania immunoterapii w ramach drugiej linii leczenia może być około 1000 chorych rocznie.*” Z kolei w opinii dr. Kieszko „*Do drugorzutowego leczenia można będzie zakwalifikować ok. 2500 - 2800 chorych.*” Wnioskowana technologia może być zdaniem ekspertów stosowana także w zaawansowanym czerniaku oraz raku nerkowo komórkowym. Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, że obecnie wnioskowana technologia nie jest stosowana, albo jest stosowana incydentalnie, z uwagi na brak refundacji (we wnioskowanym wskazaniu). Podane przez ekspertów oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że zostanie ona objęta refundacją, wskazuje na wartość z przedziału od 1 000 do 1 500 pacjentów.

W toku prac nad analizą wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem wg w ICD-10: C34 „Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca”. Otrzymane od NFZ dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 13. Dane otrzymane od NFZ, pacjenci w wieku \geq 18 lat

Rozpoznanie główne	2014	2015	2016 (styczeń – październik)
Ogółem rozpoznanie główne - C34	71 887	73 480	67 995
Tylko rozpoznanie współistniejące - C34	3 605	3 509	3 568

Tabela 14. Dane otrzymane od NFZ, pacjenci w wieku \geq 18 lat leczeni docetakselem lub pemetrekselem w ramach chemioterapii

Rozpoznanie główne	2014	2015	2016 (styczeń – październik)
Ogółem rozpoznanie główne - C34	639	163	180
Tylko rozpoznanie współistniejące - C34	281	1 808	1 719

Tabela 15. Dane otrzymane od NFZ, pacjenci w wieku \geq 18 lat leczeni pemetrekselem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc – C34”

Rozpoznanie główne	2014	2015	2016 (styczeń – październik)
Ogółem rozpoznanie główne - C34	556	676	547
Tylko rozpoznanie współistniejące - C34	411	402	380

Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczą liczby leczonych pacjentów z ogólnym rozpoznaniem wg w ICD-10: C34 „Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca”. Z kolei liczba pacjentów z ww. rozpoznaniem leczona docetakselem lub pemetrekselem w ramach chemioterapii i pemetrekselem w ramach programu lekowego wskazuje na około 2 800 w roku 2016 (dane niepełne do października 2016 r.), aczkolwiek należy zauważyć, że są to dane dotyczące pacjentów zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia (patrz rozdział 3.5), ponadto nie uwzględniono tutaj pozostałych preparatów stosowanych w leczeniu NDRP. Na tej podstawie można oszacować tylko, że populacja docelowa będzie mniejsza niż liczba osób leczonych pembrolizumabem i docetakselem jednocześnie. Na podstawie powyższych danych nie można też stwierdzić, u jakiej części pacjentów jest obecna ekspresja PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (według danych literaturowych ekspresja PD-L1 dotyczy 32% raków gruczołowych i 30,5% raków płaskonabłonkowych). Zatem na podstawie danych otrzymanych od NFZ nie można dokładnie oszacować liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

[Źródło: Krawczyk 2015, Dane NFZ]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- National Cancer Institute (NCI), (www.cancer.gov);
- Cancer Care Ontario (CCO), (www.cancercare.on.ca);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- Alberta Health Services (AHS), (www.albertahealthservices.ca);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);

- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (PI), (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (www.tripdatabase.com);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8 grudnia 2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *Keytruda*, *pembrolizumab*, *non-small cell lung cancer*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 14 rekomendacji, które uwzględniono w analizie, w tym 2 rekomendacje wydane przez polskie towarzystwa. Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
NCCN 2017 (Świat) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>	Druga linia leczenia dla pacjentów po progresji choroby lub po pierwszej linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • niwolumab – wydłuża przeżycie w stosunku do docetaxelu; • pembrolizumab – poprawia ogólny wskaźnik odpowiedzi; • docetaksel – wykazano wyższość w porównaniu do terapii winorelbina lub ifosfamidem; • pemetrexed – skuteczność porównywalna do docetakselu przy mniejszej toksyczności u pacjentów z gruczolakorakiem i rakiem wielkokomórkowym; • ramucirumab + docetaksel – wydłuża przeżycie w stosunku do monoterapii docetaksemem; • erlotynib – wykazano wyższość w stosunku do terapii BSC. 										
	Kategoria dowodów: 2A										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
	Kategoria dowodów	Definicja									
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.									
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.									
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.										
ASCO 2016 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: informacje niedostępne</i>	Druga linia leczenia NDRP: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku postaci niepłaskonabłonkowej akceptowalne są: docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetrexed (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: wysoka); • W przypadku postaci płaskonabłonkowej akceptowalne są: docetaksel, erlotyn b lub gefityn b (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: wysoka); • u pacjentów z mutacją EGFR, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie I linii przy wykorzystaniu EGFR-TKI, zaleca się stosowanie chemioterapii (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: wysoka); • u pacjentów z mutacją EGFR, u których wystąpiła progresja po początkowej odpowiedzi: można zastosować chemioterapię lub inny EGFR-TKI jako leczenie II linii; (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słaba) • U pacjentów z rearanżacjami genu ALK i progresją po I linii leczenia kryzotylinem można zastosować chemioterapię lub certynib. (chemioterapia: jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: wysoka; certynib: jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana). 										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td>Średnia</td> <td>Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.</td> </tr> <tr> <td>Słaba</td> <td>Istnieje niewie ka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczącymi jakości badania.</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.	Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.	Słaba	Istnieje niewie ka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczącymi jakości badania.		
	Siła rekomendacji	Definicja									
	Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.									
	Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.									
Słaba	Istnieje niewie ka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczącymi jakości badania.										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																									
	Jakość dowodów	Definicja																								
	Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																								
	Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																								
	Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																								
	Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.																								
<p>ESMO 2016 (Europa) <i>Konflikt interesów: jedenastu autorów zadeklarowało konflikt interesów, jeden autor zadeklarował brak konfliktu</i></p>	<p>U pacjentów w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z kliniczną lub radiologiczną progresją po chemioterapii I linii, należy stosować chemioterapię II linii [I, A]. Porównywalną opcją w II linii leczenia jest terapia składająca się z pemetreksedu (możliwa do zastosowania jedynie w przypadku postaci niepłaskonabłonkowego NDRP) lub z docetakselu [I, B].</p> <p>Kolejną opcję terapeutyczną, u pacjentów w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z genem EGFR typu dzikiego lub o niezidentyfikowanym statusie tego genu, stanowi erlotynib [II, C].</p> <p>W leczeniu II linii NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów białek EGFR-TKI [II, A], natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotybinem, o ile terapie te nie były stosowane uprzednio [I, A].</p> <table border="1" data-bbox="422 840 1445 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 840 598 896">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="598 840 1445 896">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="422 896 598 925">A</td> <td data-bbox="598 896 1445 925">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 925 598 954">B</td> <td data-bbox="598 925 1445 954">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 954 598 983">C</td> <td data-bbox="598 954 1445 983">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 983 598 1012">D</td> <td data-bbox="598 983 1445 1012">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1012 598 1041">E</td> <td data-bbox="598 1012 1445 1041">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="422 1041 598 1093">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="598 1041 1445 1093">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1093 598 1122">I</td> <td data-bbox="598 1093 1445 1122">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1122 598 1151">II</td> <td data-bbox="598 1122 1445 1151">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanalizy badań z występującymi niejednorodnościami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1151 598 1180">III</td> <td data-bbox="598 1151 1445 1180">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1180 598 1209">IV</td> <td data-bbox="598 1180 1445 1209">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1209 598 1238">V</td> <td data-bbox="598 1209 1445 1238">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>		Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanalizy badań z występującymi niejednorodnościami.	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																									
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																									
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																									
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																									
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane																									
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane																									
Jakość dowodów	Definicja																									
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.																									
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanalizy badań z występującymi niejednorodnościami.																									
III	Prospektywne badania kohortowe																									
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																									
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																									
<p>NICE 2016 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Rekomenduje się terapię miejscowo zaawansowanego bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 przy wykorzystaniu pembrolizumabu u dorosłych chorych po przebytej co najmniej 1 linii chemioterapii (bądź leczenia ukierunkowanego w przypadku występowania czynnika EGFR bądź ALK). Leczenie pembrolizumabem powinno być przerwane po 2 latach terapii, w trakcie których nie odnotowano progresji choroby. Komisja stwierdziła, iż pembrolizumab wywiera korzystny wpływ na stan zdrowia pacjentów.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>																									
<p>NCI 2015 (Stany Zjednoczone) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Leczenie stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuc, w przypadku kiedy dopuszczalna jest operacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • resekcja chirurgiczna, następnie chemioterapia, • chemioterapia, następnie resekcja chirurgiczna, • operacja następnie chemioterapia w połączeniu z radioterapią, • resekcja chirurgiczna, następnie radioterapia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Leczenie stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuc, w przypadku braku możliwości zastosowania resekcji chirurgicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu, • radioterapia zewnętrzna (dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej, jako leczenie paliatywne w celu łagodzenia objawów i poprawy jakości życia), • radioterapia lub chirurgia laserowa, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Leczenie nowotworu Pancoasta (Guz Pancoasta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia, 																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia następnie resekcja chirurgiczna, • chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu, a następnie resekcja chirurgiczna, • resekcja chirurgiczna, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuca z guzem w ścianie klatki piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • resekcja chirurgiczna, • resekcja chirurgiczna i radioterapia, • radioterapia, • chemioterapia w połączeniu z radioterapią i/lub resekcja chirurgiczna, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Stadium IIIB niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia, a następnie zewnętrzna radioterapia, • chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie czasu, • chemioterapia po resekcji chirurgicznej, • zewnętrzna radioterapia dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni chemioterapią, • zewnętrzna lub wewnętrzna radioterapia, jako terapia paliatywna w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Leczenie stadium IV niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia skojarzona, • leczenie podtrzymujące po chemioterapii, • połączenie chemioterapii i terapii celowanej z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak bewacyzumab lub cetuksymab, • terapia celowana z małą cząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, takim jak erlotynib lub kryzotynib, • zewnętrzna radioterapia jako leczenie paliatywne, w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia, • terapia laserowa i/lub wewnętrzna radioterapia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>						
<p>SIGN 2014 (Szkocja) Konflikt interesów: dziesięciu autorów zadeklarowało konflikt interesów, pięciu autorów zadeklarowało brak konfliktu</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinni być leczeni docetaksemem, erlotynem bądź pemetreksedem jako terapią II linii (1*).</p> <p>Zastosowanie docetakselu jako terapii II linii wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby, wydłuża czas przeżywalności oraz poprawia jakość życia (1*).</p> <p>Podawanie docetakselu powinno odbywać się co 3 tygodnie, a nie co tydzień, ze względu na zwiększoną toksyczność (1*).</p> <p>W porównaniu z monoterapią docetaksemem, leczenie pemetreksedem pozwala osiągnąć wyniki świadczące o równoważnej skuteczności klinicznej, lecz o znacznie mniejszej liczbie działań niepożądanych w II linii terapii pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP (1**).</p> <table border="1" data-bbox="422 1411 1445 1534"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 1411 630 1433">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="630 1411 1445 1433">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="422 1433 630 1478">1**</td> <td data-bbox="630 1433 1445 1478">Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1478 630 1534">1+</td> <td data-bbox="630 1478 1445 1534">Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędów</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	1**	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędów	1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędów
Jakość dowodów	Definicja						
1**	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędów						
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędów						
<p>Jassem 2014 (Polska) Konflikt interesów: dwunastu autorów zadeklarowało konflikt interesów, jeden autor zadeklarował brak konfliktu</p>	<p>Chemioterapia II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel - każdy typ NDRP; • pemetreksed - wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym; <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>						
<p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB</p> <p>Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyodrębnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest wówczas radykalna radioterapia (RTH) lub radiochemioterapia (RCHT).</p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanalizy wskazują, że skojarzenie radykalnej radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną radioterapią. Jednoczesna radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamienne</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wyższego ryzyka ostrego zapalenia przelyku oraz nieznamiennie większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności.</p> <p>W ramach równoczesnej radiochemioterapii stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m² — dzień 1. lub 15–30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25–30 mg/m² — dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m² — dzień 1.), gemcytabiną (1000–1250 mg/m²; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m² — dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH.</p> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetreksedem — leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powłok wcześniejszej chemioterapii. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów. Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, które z wymienionych opcji terapeutycznych należy stosować odpowiednio w typie płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>
<p>AHS CTT 2013 (Kanada) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Badanie mutacji EGFR powinno odbywać się dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rakiem gruczolowym, u których jest rozważana terapia I linii gefitynibem – niezależnie od płci, rasy oraz palenia tytoniu.</p> <p>Chemioterapia II linii w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca składa się z monoterapii docetakselem bądź erlotynibem w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.</p> <p>Kryzotynib został zatwierdzony przez pCODR do stosowania w II linii terapii u pacjentów, którzy posiadają rearanżację genu ALK.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>
<p>NICE 2011 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Chemioterapia w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <p>Chemioterapia powinna być stosowana u pacjentów ze stadium III lub IV NDRP w dobrym stanie ogólnym (WHO 0, 1 lub w skali Karnofsky'ego 80-100), w celu poprawy przeżycia, jakości życia.</p> <p>Chemioterapia w przypadku zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją jednego leku trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel i winorelbina) i platyny. Może być podawana karboplatyna lub cisplatyna, z uwagi na ich poziom toksyczności i skuteczność.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny, może zostać zastosowana chemioterapia z lekiem trzeciej generacji w monoterapii.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie docetakselu w monoterapii, jeśli leczenie II linii jest odpowiednie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nawrót choroby wystąpił po wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>

AHS – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta (ang. *Alberta Health Services*, **ALK** - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*), **ASCO** – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*), **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), **CCO** - ang. *Cancer Care Ontario*), **CTH** - chemioterapia, **ECOG** - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), **EGFR** - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) **ESMO** - Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*), **NCCN** – Amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), **NCI** – Międzynarodowy Instytut badań nad nowotworami (ang. *National Cancer Institute*), **NDRP** - niedrobnokomórkowy rak płuca, **NICE** – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*), **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **RCTH** - radiochemioterapia, **RTH** - radioterapia, **SIGN** – Szkocka grupa wydająca rekomendacje (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), **WHO** - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

Większość wytycznych wydanych przez międzynarodowe organizacje (NCI 2015, ASCO 2015, PTOK 2013) wskazuje na korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii, radioterapii oraz resekcji chirurgicznej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

NCCN 2016, ASCO 2016, ESMO 2016, SIGN 2014 zalecają stosowanie docetakselu, erlotynibu bądź pemetreksedu jako terapii II linii. Docetaksel może być stosowany w terapii każdego typu NDRP i wydłuża czas przeżycia oraz poprawia jakość życia chorych, natomiast pemetreksed zaleca się głównie w przypadku

niepłaskonabłonkowego typu NDRP. U pacjentów z rearanżacjami genu ALK i progresją po I linii leczenia kryzotyribem można zastosować certynib.

Jedynie w wytycznych NCCN 2016 zwrócono uwagę na zastosowanie **pembrolizumabu** w drugiej linii leczenia dla pacjentów po progresji choroby lub po pierwszej linii leczenia, gdyż poprawia ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W drugiej linii leczenia NCCN 2016 zaleca także stosowanie erlotynibu (wyższość w stosunku do terapii BSC), pemetreksedu, docetakselu oraz niwolumabu, który w porównaniu do docetakselu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. W przypadku terapii raka płaskonabłonkowego, NCCN 2016 zaleca stosowanie paklitakselu, winorelbiny, etopozydu, gemcytabiny, docetakselu w monoterapii bądź w terapii skojarzonej z karboplatiną. Także NICE 2016 rekomenduje terapię miejscowo zaawansowanego bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 przy wykorzystaniu **pembrolizumabu** u dorosłych chorych po przebytej co najmniej 1 linii chemioterapii (bądź leczenia ukierunkowanego w przypadku występowania czynnika EGFR bądź ALK). Leczenie pembrolizumabem powinno być przerwane po 2 latach terapii, w trakcie których nie odnotowano progresji choroby. Komisja stwierdziła, iż pembrolizumab wywiera korzystny wpływ na stan zdrowia pacjentów. Ostateczna wersja rekomendacji będzie dostępna w styczniu 2017 r.

Polskie wytyczne (Jassem 2014) wskazują, że w leczeniu chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, udowodnioną skuteczność wykazują docetaksel oraz pemetreksed, przy czym toksyczność hematologiczna pemetreksedu jest mniejsza. Stosowanie pemetreksedu wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym. Korzyść kliniczna związana z chemioterapią II linii dotyczy głównie chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie I linii, będących w dobrym stanie sprawności oraz z mniejszą masą nowotworu. Chemioterapię II linii należy rozważyć u chorych, którzy po terapii I linii uzyskali odpowiedź trwającą co najmniej 3 miesiące. W wytycznych Jassem 2014 nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.

PTOK 2013, jako leczenie NDRP stopnia IIIA i IIIB zalecają pierwotne leczenie chirurgiczne u chorych z rakiem w stopniu zaawansowania T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1-3N3 i T4N2-N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i wówczas metodą z wyboru jest radykalna radioterapia lub radiochemioterapia. W ramach radiochemioterapii zaleca się stosowanie cisplatyny z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej radiochemioterapii można stosować skojarzenie cisplatyny z docetakselem, paklitakselem, gemcytabiną. Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z radykalną radioterapią. Natomiast w leczeniu NDRP stopnia IV wytyczne PTOK 2013 wskazują, że u chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej radiochemioterapii, która spowodowała wystąpienie odpowiedzi trwającej co najmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia II linii, składające się z docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu bądź kryzotyribu. Według przedstawionych wytycznych stosowanie paklitakselu i innych leków cytotoksycznych (poza docetakselem i pemetreksedem) w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego stowarzyszenia z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda. Otrzymano odpowiedzi od dwóch ekspertów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Według opinii ekspertów klinicznych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu w ramach drugiej linii leczenia stosuje się docetaksel lub pemetreksed, a u chorych z obecnością mutacji w genie EGFR inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib lub gefitynib).

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Robert Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc, Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Chemioterapia docetaxelem, chemioterapia pemetrexedem w raku gruczołowym lub radioterapia paliatywna. Stan sprawności WHO lub ECOG i powyżej 2, kwalifikują do leczenia objawowego. Pacjenci z mutacją EGFR – mogą być leczeni inhibitorami kinazy tyrozyny erlotynibem lub gefitynibem.”	„W ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP jest obecnie stosowana głównie chemioterapia 1-lekowa (docetaksel lub pemetreksed w przypadku niepowodzenia chemioterapii z udziałem pochodnych platyny). U chorych z obecnością mutacji w genie EGFR w ramach drugiej linii leczenia są stosowane inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib lub gefitynib).”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Prawdopodobnie leczenie niwolumabem zastąpi zdecydowaną większość stosowanych chemioterapii docetaxelem.”	„Immunoterapia pembrolizumabem może zastąpić 1-lekową chemioterapię docetaxelem.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie docetaxelem.”	„Najtańszą technologią stosowaną w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP jest docetaksel.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Jedyną dopuszczoną technologią jest leczenie docetaxelem.”	„Najskuteczniejszym leczeniem drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP jest pemetreksed (w przypadku niewykorzystania w pierwszej linii) i docetaksel.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Leczenie docetaxelem; Leczenie niwolumabem – brak refundacji.”	„W dotychczasowych zaleceniach (stan przed rejestracją pembrolizumabu i niwolumabu) w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP rekomendowany jest pemetreksed lub docetaksel.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. z 2016 r. poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach chemioterapii:
 - docetaksel – w ramach grupy limitowej 1013.0, katalog chemioterapii C19
 - pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0, katalog chemioterapii C19;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - I lub II linia leczenia: pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0; gefitynib – w ramach grupy limitowej 1087.0.; erlotynib – w ramach grupy limitowej 1085.0;
 - II lub III linia leczenia: kryzotynib – w ramach grupy limitowej 1151.0;

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Chemioterapia - docetaksel							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
DocetaxelAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
DocetaxelAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
DocetaxelAccord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
DocetaxelKabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994328	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
DocetaxelKabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiol.po 6 ml	5909990994342	221,94	233,04	233,04	bezpłatny	0
DocetaxelKabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994359	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
DocetaxelKabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiol.po 9 ml	5909990994366	332,91	349,56	349,56	bezpłatny	0
DocetaxelKabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991030001	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0
Chemioterapia i program lekowy - pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,10	802,31	584,01	bezpłatny	0
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	2920,05	bezpłatny	0
PemetreksedAdamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60	589,68	584,01	bezpłatny	0
PemetreksedAdamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808,00	2948,40	2920,05	bezpłatny	0
PemetreksedAdamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616,00	5896,80	5840,10	bezpłatny	0
PemetrexedAccord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15	438,01	438,01	bezpłatny	0
PemetrexedAccord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2085,75	2190,04	2190,04	bezpłatny	0
PemetrexedAccord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,50	4380,08	4380,08	bezpłatny	0
PemetrexedAlvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,20	584,01	584,01	bezpłatny	0
PemetrexedAlvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781,00	2920,05	2920,05	bezpłatny	0
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20	584,01	584,01	bezpłatny	0
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781,00	2920,05	2920,05	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562,00	5840,10	5840,10	bezpłatny	0
Program lekowy - kryzotynib							
Xa kori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004484	26018,19	27319,10	27319,10	bezpłatny	0
Xa kori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004507	26018,19	27319,10	27319,10	bezpłatny	0
Program lekowy - erlotynib							
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334261	1965,60	2063,88	1436,40	bezpłatny	0
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334278	6588,00	6917,40	5745,60	bezpłatny	0
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334285	8208,00	8618,40	8618,40	bezpłatny	0
Program lekowy - gefitynib							
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	5909990717231	8748,00	9185,40	9185,40	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W AKL jako komparatory wnioskodawca przyjął substancje aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu: docetaksel (DCT) oraz pemetreksed (PMX). Uzasadnienie oraz ocenę wyboru wnioskodawcy wg analityków Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Docetaksel w dawce 75 mg/m ² powierzchni ciała	<i>Komparatorami (...) powinny być interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pembrolizumab (...). Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Znaczna większość wytycznych, w tym także wytyczne polskie, zaleca by u pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszej linii zastosować docetaksel lub pemetreksed, przy czym stosowanie pemetreksedu powinno być ograniczone do pacjentów, u których nie występuje płaskonabłonkowy typ NDRP. Aktualnie w Polsce refundowane są obie terapie, docetaksel bez ograniczeń, we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pemetreksed w ramach programu lekowego w NDRP o określonym typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby.</i>	Wybrane komparatory spełniają wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia a także są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów
Pemetreksed w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała		

W ocenie analityków Agencji wybór ww. komparatorów jest zasadny. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce (zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi) oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegóły rozdz. 3.4 AWA). Leki te są również refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Należy również dodać, że w 2016 r. przedmiotem oceny w AOTMiT był produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)” i uzyskał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT. Niwolumab jest lekiem o tym samym mechanizmie działania co pembrolizumab, niemniej jednak nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Z uwagi na zbliżone wskazanie i ten sam mechanizm działania analitycy Agencji zdecydowali również o przedstawieniu informacji z analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo, umożliwiające porównanie obu technologii.

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 klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Keytruda w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD L1 TPS \geq 50%), w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.</p> <p>W przypadku braku badań w ściśle zdefiniowanej populacji dopuszczano możliwość kwalifikacji badań o populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> w porównaniu head-to-head dopuszczano badania, w których populacja włączona była szersza i obejmowała pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% nowotworu. w porównaniu pośrednim dopuszczano badania, w ramach których nie dokonywano oceny ekspresji PD-L1 lub poziom ekspresji PD-L1 był nieznan. 	badania przeprowadzone u dzieci.	Kryteria selekcji w analizie wnioskodawcy dopuszczają badania obejmujące pacjentów spoza populacji docelowej.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg masy ciała (m.c.) 	badania, w których zaplanowany okres interwencji był krótszy niż 2 miesiące	Bez uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała (pc.), pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). <p>Poszukiwano badań klinicznych, w których dokonano porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> PEMBR vs DCT, PEMBR vs PMX, PMX vs DCT. 	-	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii. 	-	Bez uwag
Typ badań	randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia.	-	Nie sprecyzowano w kryteriach informacji odnoszących się do badań dot. efektywności praktycznej
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne 	-	Bez uwag

DCT – docetaksel; **m.c.** – masa ciała; **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca; **OS** – przeżycie całkowite; **pc** – powierzchnia ciała; **PD-L1** – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; **PD-L1 TPS** – odsetek komórek z ekspresją PD-L1; **PEMBR** – pembrolizumab; **PFS** – przeżycie wolne od progresji; **RCT** – randomizowane badanie kliniczne.

W odniesieniu do opracowań wtórnych zastosowano przeszukanie baz informacji medycznych, nie sprecyzowano jednak szczegółowych kryteriów ich włączenia i wykluczenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Ponadto w celu identyfikacji istniejących, pierwotnych badań klinicznych, przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką NDRP (American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Preventive Oncology (ASPO), The European Association for Cancer Research (EACR), European CanCer Organization (ECCO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), The European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Oncology Pharmacy Practice (ESOP), Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD, Sanofi, Teva, Sandoz, Allergan, Lilly), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, doniesień z konferencji naukowych oraz rejestrów badań klinicznych. W trakcie przeszukiwania nie zastosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano sierpień 2016 r. W ramach analizy klinicznej poszukiwano także danych odnoszących się do efektywności rzeczywistej PEMBR, aczkolwiek nie odnaleziono doniesień umożliwiających ocenę PEMBR w terapii zaawansowanego NDRP w rzeczywistej praktyce klinicznej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – non-small cell lung cancer i interwencji – pembrolizumab) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. pembrolizumab, MK3475), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. non-small cell lung cancer, non-small cell lung carcinoma). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 10.11.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych 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 5 pierwotnych badań z randomizacją bez zaślepienia opisanych w 25 pracach, w tym:

- Badanie KEYNOTE-010:
 - Pełne publikacje - *Herbst 2016*;
 - Doniesienia konferencyjne - *Baas 2016, Garon 2016, Herbst 2014, Herbst 2015, Herbst 2016*.
- Badanie Hanna 2004:
 - Pełne publikacje – *Cohen 2005, Hanna 2004*
 - Doniesienia konferencyjne - *De Marinis 2004, De Marinis 2008, Demarinis 2006, Fossella 2004, Hanna 2003, Manegold 2003a, Manegold 2003b, Weiss 2006, Weiss 2007*.
- Badanie Vergnenegre 2011:
 - Pełne publikacje - *Vergnenegre 2011*
 - Doniesienia konferencyjne – *Vergnenegre 2009*.
- Badanie Sun 2013:
 - Pełne publikacje - *Sun 2013, Wu 2013*.
- Badanie Dong 2014:
 - Pełne publikacje - *Dong 2014*.

Wykorzystano ponadto 2 raporty pochodzące ze strony clinicaltrials.gov (NCT01905657 – *Keynote-010* i NCT00391274 – *Sun 2013*) oraz jeden raport EMA.

Do analizy włączono jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dawce 2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc.¹ ze standardowym leczeniem docetakselem (DCT) u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca - badanie KEYNOTE-010 (publikacja główna *Herbst 2016*). Dla jednej z substancji (PMX) nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z technologią wnioskowaną, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego. Z tego względu do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania porównujące pemetrexed (PMX) z docetakselem (publikacje pełnotekstowe: *Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014*), które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego: PEMBR vs PMX (porównanie ilościowe metodą Buchera).

W zakresie porównania pośredniego przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przedstawiono wyniki uwzględniające i nieuwzględniające badania najbardziej odbiegające metodycznie od pozostałych tj. zaplanowano 3 warianty porównań:

- w oparciu o badanie rejestracyjne Hanna 2004,
- wykluczając z analizy badania przeprowadzone w 100% na populacji azjatyckiej (Sun 2013, Dong 2014), uwzględniając badania Hanna 2004 oraz Vergnenegre 2011,
- w oparciu o dostępne dane ze wszystkich 4 RCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014).

Badania różniły się pod względem definicji punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, stąd dla porównania pośredniego przedstawiono wyłącznie zestawienie dostępnych wyników dot. bezpieczeństwa o charakterze jakościowym.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

¹ Z uwagi na populację docelową dla wnioskowanej technologii oraz informacje zawarte w ChPL Keytruda, w niniejszej AKL pominięto wyniki z badania Keynote-010 dotyczące populacji pacjentów przyjmujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc.

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Porównanie bezpośrednie			
KEYNOTE-010 (publikacja główna, pełnotekstowa - Herbst 2016) Źródło finansowania: Merck & Co.	Badanie II/III fazy: <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, trzyramienne, bez zaślepienia. Hipoteza: <i>Superiority²</i>	Kryteria włączenia: <ol style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST (wersja 1.1.) możliwą także do oceny wg irRC; Progresja NDRP (kryteria oceny wg RECIST 1.1) po ≥ 2 cyklach CTH opartej na platynie stosowanej w terapii NDRP w stadium IIIB/IV lub z powodu choroby nawrotowej oraz odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotyn b, gefityn b lub afatyn b) u pacjentów z mutacją w genie EGFR lub odpowiednim leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotyn b) u pacjentów z rearanżacją genu ALK; Stan sprawności wg ECOG: 0–1; Dostarczona próbka guza do analizy biomarkerów PD-L1; Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS $\geq 1\%$); Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; Zanik toksycznych efektów poprzedniej terapii przeciwko NDRP (CTH, radioterapii, pow kłaań pooperacyjnych); Kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego; U kobiet mogących zająć w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zająć w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych. 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu).
	Schemat leczenia PEMBR: PEMBR dożylnie we wlewie 30 min, w dawce 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) PEMBR dożylnie we wlewie 30 min, w dawce 10 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) ³	Schemat leczenia DCT: DCT dożylnie we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)	Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (ORR) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), bezpieczeństwo.
Porównanie pośrednie			
Hanna 2014 Źródło finansowania:	Badanie III fazy: <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, randomizowane, 	Kryteria włączenia: <ol style="list-style-type: none"> Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania; 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS).

² badanie zaprojektowano w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym (OS) u pacjentów z obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD L1 (w ramach badania *a priori* wyodrębniono także populację pacjentów z PD L1 TPS $\geq 50\%$).

³ Z uwagi na populację docelową dla wnioskowanej technologii oraz informacje zawarte w ChPL Keytruda, w niniejszej AKL pominięto wyniki z badania Keynote-010 dotyczące populacji pacjentów przyjmujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Eli Lilly and Company	<ul style="list-style-type: none"> • otwarte badanie, • w układzie grup równoległych, • bez zaślepienia. <p>Hipoteza: <i>Non-inferiority</i>⁴</p> <p>Schemat leczenia PMX: PMX dożylnie, we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Schemat leczenia DCT: DCT dożylnie we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Po wystąpieniu progresji, pacjenci leczeni PMX mogli zostać przeniesieni do grupy leczonej DCT (85/265 (32%) pacjentów przeniesionych z grupy PMX do DCT), natomiast pacjenci leczeni DCT nie mogli być przeniesieni do grupy leczonej PMX.</p> <p>Okres leczenia: Mediana (zakres) cykli leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 4 (1–20) • DCT: 4 (1–14) </p> <p>Okres obserwacji: Mediana: 7,5 mies. dla obu grup</p>	<p>2) Stosowanie uprzednio tylko jednego schematu chemioterapii (CTH) w leczeniu zaawansowanego NDRP (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej);</p> <p>3) Obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby;</p> <p>4) Stan sprawności w skali ECOG w stopniu: 0–2;</p> <p>5) Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> PMX = 283 DCT = 288</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III (25%) i IV (75%)</p> <p>W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	
Dong 2014 Źródło finansowania: nie sponsorowane	<p>Badanie II fazy: - jednoosódkowe, - randomizowane, - w układzie grup równoległych, - bez zaślepienia.</p> <p>Hipoteza: Nie podano</p> <p>Schemat leczenia PMX: PMX dożylnie we wlewie 60–70 min, w dawce 500 mg/m²/dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Schemat leczenia DCT: DCT dożylnie we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m²/dzień w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Okres leczenia: Brak informacji o zaplanowanym czasie leczenia. Średnia (SD) otrzymanych cykli leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • PMX: 3,2 (0,7) cykli, • DCT: 2,8 (0,7) cykli </p> <p>Okres obserwacji: 2 lata, wszyscy pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu follow-up.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) NDRP (potwierdzony za pomocą eksfoliatywnej cytologii, przeszskórnej biopsji płuca lub bronchofiberoskopii z przezoskrzelowej biopsji płuca i zgodny z kryteriami klasyfikacji WHO); 2) Niepowodzenie leczenia za pomocą EGFR-TKI (zdefiniowane jako progresja w czasie trwania leczenia EGFR-TKI); 3) Wiek ≥18 lat; 4) Stan sprawności wg ECOG: <3; 5) Brak objawów ciężkich zaburzeń nerek i wątroby; 6) III lub IV stopień zaawansowania nowotworu; 7) Gruczolakorak; 8) Obecność mierzalnych zmian nowotworowych. Liczebność grup: PMX = 54 DCT = 55</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III B (9% w grupie DCT oraz 11% w grupie PMX) i IV (91% w grupie DCT oraz 89% w grupie PMX). W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo terapii.
Sun 2013	Badanie III fazy:	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Pierwszorzędowe:</u>

⁴ badanie zostało zaprojektowane tak, aby z 81% prawdopodobieństwem wykazać, że PMX „nie jest gorszy” od DCT odnośnie do czasu przeżycia całkowitego pacjentów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania: Eli Lilly and Company</p>	<p>- wieloośrodkowe, - randomizowane, - otwarte, - bez zaślepienia.</p> <p>Hipoteza: <i>Non-inferiority</i></p> <p>Schemat leczenia PMX: PMX dożylnie, we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Schemat leczenia DCT: DCT dożylnie we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.)</p> <p>Okres leczenia: Grupa PMX: · 106/107 (99%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku, · 48/106 (45%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii, · 32/106 (30%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii, Grupa DCT: · 102/104 (98%) pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę leku, · 53/102 (52%) pacjentów ukończyło co najmniej 4 cykle terapii, · 24/102 (24%) pacjentów ukończyło co najmniej 6 cykli terapii.</p> <p>Po zakończeniu badania 73/107 (68%) pacjentów z grupy PMX otrzymało kolejne leczenie, w tym 17/107 (16%) otrzymało DCT; natomiast z grupy DCT 73/104 (70%) pacjentów otrzymało kolejne leczenie, w tym 8/104 (8%) otrzymało PMX.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy pacjenci, którzy przegrali leczenie zostali włączeni do okresu follow-up trwającego do momentu ich śmierci lub upłynięcia 12 mies. od momentu włączenia ich do badania. okres follow-up dla pierwszorzędownego punktu końcowego (OS) został przedłużony do 30 mies. (planowany czas obserwacji wynosił 12 m-cy). 	<p>Tożsamy z kryteriami włączenia w badaniu Hanna 2004 (Autorzy publikacji odnoszą się do kryteriów włączenia wymienionych w ramach tego badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> PMX = 107 DCT = 104</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III (19% w grupie DCT oraz 24% w grupie PMX) i IV (81% w grupie DCT oraz 76% w grupie PMX).</p> <p>W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p>przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), <u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji), progresja choroby lub zgon z jakiegokolwiek powodu, odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), jakość życia (LCSS), toksyczność terapii.
<p>Vergnenegre 2011 Źródło finansowania: Sanofi-Aventis i Amgen (grant)</p>	<p>Badanie II fazy: - wieloośrodkowe, - randomizowane, - w układzie grup równoległych, - bez zaślepienia.</p> <p>Hipoteza:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony histologiczne NDRP o stopniu zaawansowania IIIB lub IV, z co najmniej jedną mierzalną zmianą; 3) Stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) Progresja po uprzednim leczeniu przerzutowego NDRP z zastosowaniem CTH opartej na cisplatinie (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub</p>	<p><u>Pierwszorzędowne:</u> efektywność kosztowa, <u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Superiority ⁵ Schemat leczenia PMX: PMX dożylnie we wlewie 10 min, w dawce 500 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) Schemat leczenia DCT: DCT dożylnie we wlewie 60 min, w dawce 75 mg/m ² , w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) Okres leczenia: Średnia (SD; zakres) otrzymanych cykli leczenia: <ul style="list-style-type: none"> PMX: 3,6 (1,8; 1–7) cykli DCT: 3,7 (1,9; 1–6) cykli Okres obserwacji: bd.	terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej). <u>Liczba pacjentów:</u> PMX = 75 DCT = 75 Stopień zaawansowania choroby: III B (brak danych %) i IV (79% w grupie DCT oraz 83% w grupie PMX). W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.	

* Badanie w toku, dane na dzień 30 września 2015 roku.

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); **CTCAE** – skala do oceny zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events); **CTH** – chemioterapia (ang. Chemotherapy); **DCT** – docetaksel; **DOR** – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. Duration of response); **ECOG** - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (Eastern Cooperative Oncology Group); **EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptor); **IQR** - rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range); **irRC** – immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. immune-related Response Criteria); **IVRS** – interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. interactive voice-response system); **LCSS** – skala objawów raka płuc (ang. Lung Cancer Symptom Scale); **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca; **OS** – przeżycie całkowite (ang. Overall survival); **PD-L1** – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; **PD-L1 TPS** – odsetek komórek z ekspresją PD-L1; **PEMBR** – Pembrolizumab; **PFS** – przeżycie wolne od progresji; **RECIST** – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5.2 oraz 17.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe publikacje (abstrakty konferencyjne oraz doniesienia pochodzące ze stron clinicaltrials.gov oraz EMA) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy. Natomiast szczegółowy opis wyników zawarto w rozdziale 17.5 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Analizę skuteczności dla przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (za wyjątkiem badania Dong 2014, gdzie bezpieczeństwo analizowano w grupie ITT oraz Vergnenegre 2011, gdzie kryteria oceny efektów klinicznych nie zostały jasno sprecyzowane).

W badaniach wykorzystano skalę ECOG (*Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej* – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) służącą do oceny stopnia sprawności (0-5), przy czym: 0 pkt - *Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności*, 1 pkt - *Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy*, 2 pkt - *Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia*, 3 pkt - *Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia*, 4 pkt - *Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku całą dzień*, 5 pkt – *Zgon*.

Stan zmian nowotworowych oceniano wg kryteriów RECIST wersja 1.1 - *kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe* (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). oraz irRC (*immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie* - ang. *immune-related Response Criteria*), które zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) oraz irRC

⁵ Badanie było ukierunkowane na wykazanie przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii, a ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa była drugorzędowym celem badania.

Punkt końcowy	RECIST 1.1	irRC (mRECIST)
Całkowita odpowiedź (CR)	zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR.	całkowity zanik wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub niemierzalnych, brak wystąpienia nowych) stwierdzony podczas dwóch kolejnych ocen stanu pacjenta, przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.
Częściowa odpowiedź (PR)	co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.	≥50% spadek objętości guza względem wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.
Progresja choroby (PD)	co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD.	co najmniej 25% wzrost objętości guza w porównaniu z wartością nadir (najniższa zaobserwowana objętość guza w dowolnym punkcie czasowym), stwierdzony w dwóch obserwacjach przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tyg.
Stabilna choroba (SD)	brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów.	brak możliwości wykazania 50% spadku objętości guza w porównaniu z wartościami z punktu początkowego, brak możliwości wykazania 25% wzrostu objętości guza w porównaniu z wartością nadir.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono ponadto informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (*ang. Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*) Kwestionariusz przygotowany jest do stosowania równoległe z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ- C30), w konkretnym rozpoznaniu nowotworowym (rak płuc). Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się z trzech modułów: skali czynnościowej, skali objawowej oraz skali ogólnego stanu zdrowia. W kwestionariuszu EORTC QLQ- C30 zastosowanie ma skala punktowa od 1 do 4 określająca częstość (nigdy, czasami, często, bardzo często) występowania ocenianego parametru. Wyższa liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu oznacza gorszą jakość życia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (punktacja od 0 do 5). Badanie KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) oceniono na 3/5 pkt. Punkty przyznano za randomizację wraz z prawidłowym jej opisem oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badania. Nie przyznano dodatkowych punktów ze względu na brak zaślepienia. Badania *Hanna 2004*, *Sun 2013* i *Vergnenegre 2011* oceniono na 2/5 pkt. W każdym z badań punkty przyznano za randomizację oraz podanie informacji o utracie pacjentów, natomiast nie przyznano punktów ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz brak zaślepienia. Ostatnie z włączonych badań tj. *Dong 2014* oceniono również na 2/5 pkt., które przyznano za randomizację oraz opis metody randomizacji. Nie przyznano natomiast dodatkowych punktów z uwagi na brak informacji o utracie pacjentów z badania oraz brak zaślepienia badania. Analitycy Agencji uważają tę ocenę punktową za prawidłową. Ponadto każde z ww. badań zakwalifikowane zostało jako typ IIA wg AOTMiT (tj. *poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją*).

Przyjęta przez wnioskodawcę skala oceny wiarygodności badań (Jadad) nie jest wystarczająca. W świetle aktualnie obowiązujących wytycznych HTA z 2016 r. wymaga się przeprowadzenia oceny badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego – Cochrane Handbook. Ponadto w analizie wnioskodawcy nie oceniono jakości odnalezionych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Herbst 2016	Hanna 2004	Sun 2013	Vergnenegre 2011	Dong 2014
Metoda randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

W ww. badaniach ryzyko błędu w zakresie zaślepienia określono jako wysokie z uwagi na brak zaślepienia, z kolei ryzyko błędu odnośnie zaślepienia oceny efektów określono jako nieznane z uwagi na brak informacji w publikacjach dotyczących tego aspektu.

Analitycy AOTMiT ocenili także jakość odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR.

Przegląd **Ludwig Boltzman Institut 2016** oceniono na 4 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak informacji o ewentualnym konflikcie interesów autorów przeglądu oraz z powodu braku dołączenia listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz braku oceny jakości badania włączonego do przeglądu.

Przegląd **Jia 2015** oceniono na 7 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak dołączenia listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz braku oceny jakości badań włączonych do metaanalizy oraz braku informacji o konflikcie interesów autorów badań włączonych do przeglądu.

Przegląd **Al Saleh 2012** oceniono na 9 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz informacji o konflikcie interesów autorów badań włączonych do przeglądu.

Przegląd **Di 2014** oceniono na 9 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz informacji o konflikcie interesów autorów.

Przegląd **He 2015** oceniono na 9 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz informacji o konflikcie interesów autorów badań włączonych do przeglądu.

Przegląd **Perez Moreno 2014** oceniono na 7 z 11 możliwych do uzyskania punktów w skali AMSTAR. Punktację obniżono ze względu na brak listy publikacji wyłączonych z przeglądu oraz brak informacji o ocenie homogeniczności badań włączonych do przeglądu oraz o konflikcie interesów autorów badań włączonych do przeglądu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Brak porównania bezpośredniego dla PEMBR vs PMX, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie;*
- *Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.*

Ograniczenia według ekspertów

Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego: „*Ograniczeniem jest wycofanie zgody na udział w badaniu niewielkiej grupy chorych (około 10%) zakwalifikowanych do leczenia docetaksemem. W badaniu nie przeprowadzono analizy wskaźników jakości życia, aczkolwiek znacznie niższy odsetek niepożądanych działań w grupie chorych otrzymujących pembrolizumab może wskazywać na lepszą jakość życia.*”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Pomimo dużej liczby pacjentów (691 w grupie PEMBR 2mg/kg mc i 10 mg/kg/mc) włączonych do badania KEYNOTE-010 stosunkowo niewielka ich część (139 osób) pokrywa się z populacją docelową w przedmiotowym wniosku tj. pacjenci z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ ($\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1) leczeni pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. Badanie obejmowało również pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), a także leczonych PEMBR w dawce 10 mg/kg mc. Wyniki uzyskane dla tych populacji nie mogą być podstawą do wnioskowania w przedmiotowym wskazaniu.

- Populacja uwzględniona w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego nie była kwalifikowana względem ekspresji PD L1, w związku z czym była populacją szerszą niż docelowa i niejasne jest w jakim stopniu wyniki z tych badań można odnieść do populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$.
- W badaniu Sun 2013 sposób raportowania wyników był niejasny i nieprecyzyjny, dane podawane w publikacji były niespójne (tekst vs wykresy) i dodatkowo różniły się od danych raportowanych na stronie clinicaltrials.gov.
- Brak badań wskazujących na skuteczność praktyczną.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Z uwagi na brak odpowiednich badań (typu „head to head”), które bezpośrednio porównywałyby technologię ocenianą: pembrolizumab oraz drugi komparator tj. pemetreksed, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono ilościową syntezę wyników - porównanie pośrednie. W tym celu oceniono homogeniczność badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego i komparatorów, a także raportowanych punktów końcowych oraz wyników. Ostatecznie stwierdzono występowanie heterogeniczności włączonych do przeglądu systematycznego badań, co m.in. przytoczono w ograniczeniach poniżej.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Brak porównania bezpośredniego dla PEMBR vs PMX, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie;*
- *W porównaniu pośrednim wykorzystano dane z badań, które nie były jednorodne pod względem metodyki, głównie dot. liczebności pacjentów włączonych do badań, metod analizy wyników oraz testowanych hipotez:*
 - *Badania zostały przeprowadzone na próbach o różniącej się liczebności (zakres 50–350 pacjentów), przy czym trzy prace spośród wszystkich włączonych do analizy obejmowały powyżej 100 chorych (KEYNOTE-010, Hanna 2004, Sun 2013);*
 - *W dwóch badaniach testowano hipotezę superiority (KEYNOTE-010 oraz Vergnenegre 2011), przy czym badanie Vergnenegre 2011 było ukierunkowane na wykazanie przewagi kosztowej jednej lub drugiej terapii, a ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa była drugorzędowym celem badania. W badaniu Hanna 2004 testowano hipotezę noninferiority, która zakładała, że PMX nie jest gorszy od DCT odnośnie do czasu przeżycia całkowitego pacjentów. W ramach pracy Sun 2013, prócz wyników z tego badania, raportowano także wyniki skumulowane z wynikami badania Hanna 2004 i dla tych skumulowanych danych przyjęto hipotezę noninferiority. W badaniu Dong 2014 dostępne informacje nie pozwalają na jednoznaczne określenie hipotezy wyjściowej;*
 - *W większości RCT analizę wyników dla skuteczności odnośnie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Analiza bezpieczeństwa w większości badań przeprowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Wyjątkiem była praca Dong 2014, w której bezpieczeństwo terapii analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT). Z kolei w badaniu Vergnenegre 2011 niejasno określono sposób estymacji wielkości efektu klinicznego badanych leków.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do pemetreksedu, stąd interpretacja wyników pochodzących z porównania pośredniego wiąże się z dużą niepewnością;
- Wnioskowanie w analizie klinicznej dotyczące porównania pembrolizumabu i docetakselu oparte jest tylko na 1 badaniu randomizowanym i stosunkowo niewielkiej populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną.

W porównaniu pośrednim uwzględniono badania obejmujące populacje o innej charakterystyce (zróżnicowane wcześniejsze leczenie za pomocą CTH lub anty-EGFR, a także brak stratyfikacji pacjentów pod kątem ekspresji PD L1 we wszystkich badaniach oceniających PMX vs DCT).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie PEMBR vs. DCT

Populacja w badaniu KEYNOTE-010 (publikacja główna Herbst 2016) obejmowała zarówno pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), jak i wyodrębnioną subpopulację pacjentów charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$). W niniejszym rozdziale przedstawiono główne wyniki (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) odnoszące się do populacji docelowej tj. pacjentów z NDRP, PD-L1 TPS $\geq 50\%$, chyba, że wskazano inaczej. Ponadto w badaniu podawano pembrolizumab w dwóch dawkach: 2 mg i 10 mg na kg/mc. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki uzyskane w populacji stosującej dawkę zgodną z ChPL czyli: PEMBR 2 mg/kg mc.

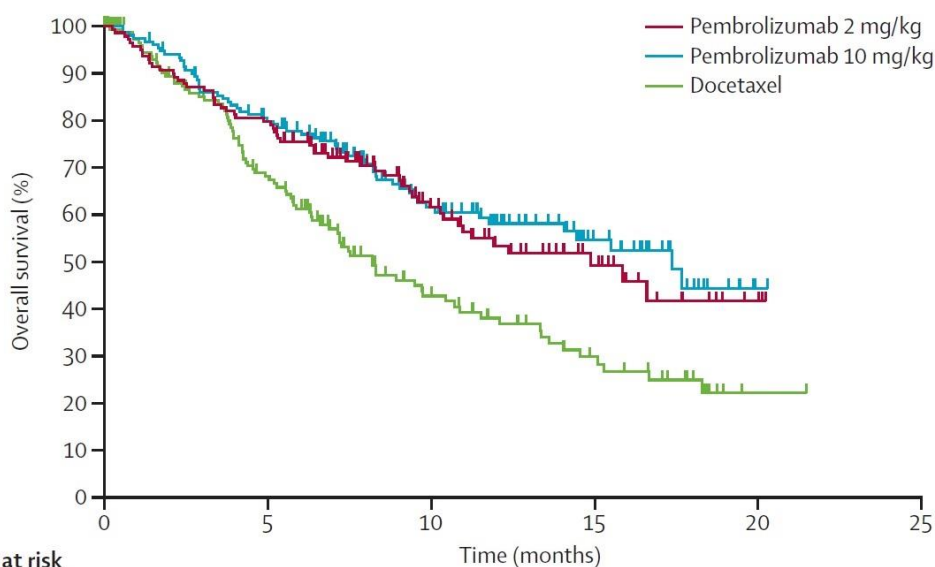
Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-010 (Herbst 2016) stosowanie pembrolizumabu (PEMBR) w porównaniu z docetakselem (DCT) wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w ramieniu wnioskowanej technologii (o 46%). Ponadto wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z DOC o 41%. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach (dla OS i PFS) zachodzą na siebie. Niejasne jest, czy na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować, czy uzyskane efekty są znaczące klinicznie. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

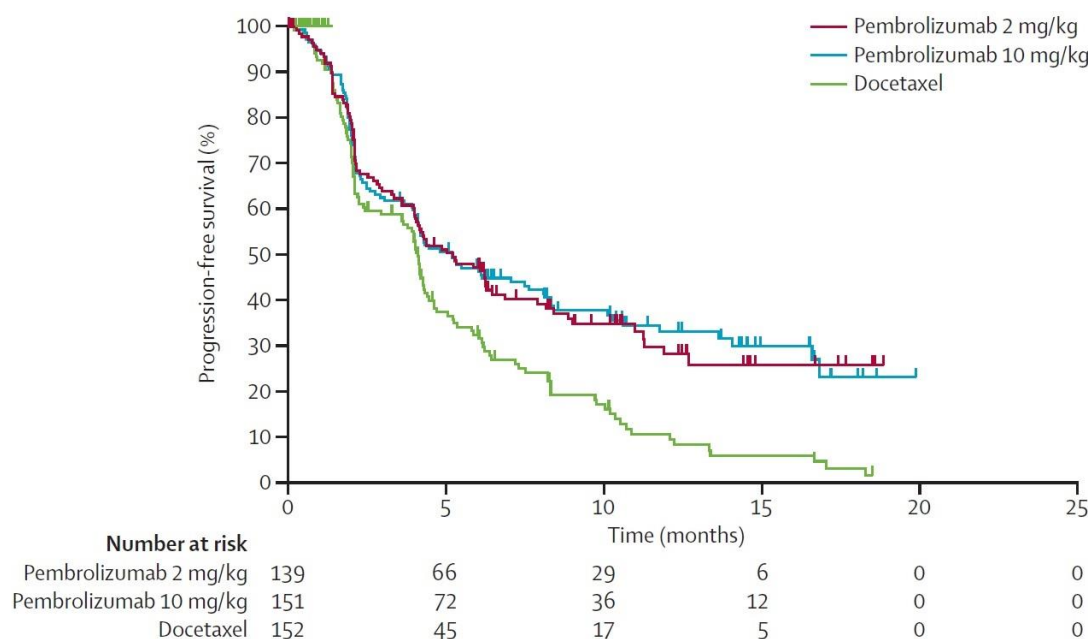
Punkt końcowy	PEMBR (N=139) Mediana [95% CI]	DCT (N=152) Mediana [95% CI]	PEMBR vs. DCT	
			HR [95%CI]	wartość p
OS	14,9 mies. [10,4; NR]	8,2 mies. [6,4; 10,7]	0,54 [0,38; 0,77]	0,0002
PFS	5,0 mies. [4,0; 6,5]	4,1 mies. [3,6; 4,3]	0,59 [0,44; 0,78]	0,0001

DCT – docetaxel; OS – Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PEMBR – Pembrolizumab; PFS – Przeżycie wolne od progresji; NR – nie osiągnięto.

Rysunek 1 Wyniki porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) – parametr OS (25 miesięcy)



	0	5	10	15	20	25
Number at risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg	139	110	51	20	3	0
Pembrolizumab 10 mg/kg	151	115	60	25	1	0
Docetaxel	152	90	38	19	1	0

Rysunek 2 Wyniki porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) – parametr PFS (25 miesięcy)

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13. Dane zaczerpnięto z dokumentu EMA dotyczącego produktu leczniczego Keytruda. Wyniki dotyczą średniej zmiany wartości wyników kwestionariusza względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$).

Zgodnie z wynikami przytoczonymi w AKL wnioskodawcy (poszczególne wartości odczytano z wykresu zaczerpniętego z raportu EMA) stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT spowodowało mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były znikome (wynosiły zaledwie 0,2 i 0,5 pkt). Również w skali objawowej DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych aspektów. PEMBR natomiast przyczynił się do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) w zakresie odczuwanego zmęczenia. Nie podano istotności statystycznej przedstawionych wyników.

Tabela 25. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 (skala oceny funkcjonalnej i skala oceny objawów) w 12 tygodniu badania względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD L1 TPS $\geq 1\%$). Wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia w badanym aspekcie, przy czym wyższy wynik o wartości ujemnej oznacza pogorszenie jakości życia

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)				
	N	PEMBR 2 mg	N	DCT*	Różnica PEMBR vs DCT
Skala oceny funkcjonalnej					
Globalna ocena stanu zdrowia	331	-1,2	293	-3,8	2,6
Funkcjonowanie fizyczne	331	-2,8	293	-5,2	2,4
Funkcjonowanie w rolach życiowych	331	-1,0	293	-5,0	4,0
Funkcjonowanie emocjonalne	331	2,2	293	2,7	-0,5
Funkcjonowanie poznawcze	331	-2,0	293	-1,8	0,2
Funkcjonowanie społeczne	331	-0,1	293	-2,5	2,4
Skala objawowa					
Zmęczenie	331	1,1	293	6,4	-5,3
Nudności i wymioty	331	-0,2	293	2,5	-2,7

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)				
	N	PEMBR 2 mg	N	DCT*	Różnica PEMBR vs DCT
Ból	331	-0,2	293	-0,3	0,1
Duszności	331	-0,3	293	2,5	-2,8
Bezsennaść	331	-3,7	293	-1,5	-2,2
Utrata apetytu	331	-3,7	293	0,2	-3,9
Zaparcia	331	-4,4	293	-2,1	-2,3
Biegunka	331	0	293	3,9	-3,9
Trudności finansowe	331	-1,3	293	0,8	-2,1

DCT – Docetaksel; PEMBR – Pembrolizumab

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-010 (Herbst 2016) wśród pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% stosujących PEMBR w porównaniu do stosujących DCT odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu lub progresji choroby. Z kolei w przypadku oceny ryzyka wystąpienia choroby bez progresji u chorych z ORR nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy interwencjami. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem oraz odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD L1 TPS \geq 50%)

Mediana okresu obserwacji [mies.]	PEMBR	DCT	PEMBR vs DCT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95% CI]	Wartość p
Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem					
13,1 mies.	89/139 (64%)	118/152 (78%)	0,82 [0,71; 0,96]	NNT = 8 [5; 31]	0,012
Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano ORR (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję)					
13,1 mies.	37/42 (88%)	7/12 (58%)	1,51 [0,92; 2,47]	RD = 0,3 [0;0,59]	0,1

DCT – Docetaksel; ORR- odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*); NNT - Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); PEMBR – Pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-010 (Herbst 2016) wśród pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50%, odsetek osób w grupie PEMBR, u których wystąpiła ogólna (częściowa) odpowiedź na leczenie był o 22% wyższy niż w grupie DCT (30% vs 8%). Wynik był istotny statystycznie. U żadnego pacjenta w obu grupach nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odpowiedź na leczenie dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS \geq 50%)

Punkt końcowy	PEMBR	DCT	PEMBR vs. DCT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
Częściowa odpowiedź na leczenie	42/139 (30%)	12/152 (8%)	3,83 [2,10; 6,97]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/139 (0%)	0/152 (0%)	ND	bd	bd

DCT – Docetaksel; NNT - Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); PEMBR – Pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-010 (Herbst 2016) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu badanych grupach wyniosła 9 tygodni. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta u pacjentów leczonych PEMBR, natomiast u pacjentów leczonych DCT wyniosła 8 miesięcy. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 50\%$), którzy uzyskali ORR (wg kryteriów RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję)

Punkt końcowy	PEMBR N = 42	DCT N=12
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
Czas do uzyskania odpowiedzi [tyg.]	9 (9–17)	9 (9–18)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.]	NR (4,2–10,4)	8 (2,6–8,3)

DCT – Docetaksel; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PEMBR – Pembrolizumab

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stosujących PEMBR odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w porównaniu do stosujących DCT. Z kolei u pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami. Nie wykazano także znamienych różnic pomiędzy grupami w ocenie ryzyka występowania zgonów uznanych za związane z leczeniem.

Tabela 29. Zgony dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Zgony		PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Ogółem	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	58/139 (42%)	86/152 (57%)	0,74 [0,58; 0,94]	NNT = 7 [4; 29]
	PD-L1 TPS $\geq 1\%$	172/344 (50%)	193/343 (56%)	0,89 [0,77; 1,02]	-0,06 [-0,14; 0,01]
Uznane za związane z leczeniem ^a (PD-L1 TPS $\geq 1\%$)		3/339 (1%) ^b	5/309 (2%) ^c	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]

DCT – Docetaksel; NNT - Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); PEMBR – Pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

a) Analiza dla populacji mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku).

b) Wszystkie związane z zapaleniem płuc (2 przypadki ogólnego zapalenia płuc (pneumonitis) oraz 1 przypadek zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)).

c) Po 1 przypadku: ostra niewydolność serca, odwodnienie, gorączka neutropeniczna, śródmiąższowa choroba płuc, zakażenie dróg oddechowych.

W badaniu Keynote-010 przedstawiono również informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu przerwania terapii u pacjentów z NDRP (PD L1 TPS $\geq 50\%$). Ryzyko przerwania terapii niezależnie od przyczyny w grupie PEMBR było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy DCT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka przerywania terapii z powodu działań niepożądanych oraz z powodu progresji choroby czy zgonu. W grupie stosujących DCT odnotowano znamienne wyższe ryzyko wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofania z badania na podstawie decyzji lekarskiej w porównaniu z grupą PEMBR.

Tabela 30. Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD L1 TPS $\geq 50\%$)

Przerwanie terapii	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Ogółem	93/139 (67%)	142/152 (93%)	0,72 [0,63; 0,81]	NNT = 4 [3; 6]
Z powodu AE	17/139 (12%)	17/152 (11%)	1,09 [0,58; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,08]
Z powodu progresji	34/139 (24%)	40/152 (26%)	0,93 [0,63; 1,38]	-0,02 [-0,12; 0,08]
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3/139 (2%)	22/152 (14%)	0,15 [0,05; 0,49]	NNT = 9 [6; 17]
Z powodu zgonu	9/139 (6%)	6/152 (4%)	1,64 [0,60; 4,49]	0,03 [-0,03; 0,08]
Na podstawie decyzji lekarza	28/139 (20%)	56/152 (37%)	0,55 [0,37; 0,81]	NNT = 6 [4; 16]

Przerwanie terapii	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
Z powodu naruszenia protokołu	1/139 (1%)	1/152 (1%)	1,09 [0,07; 17,32]	0,001 [-0,02; 0,02]
Inne przyczyny	1/139 (1%)	0/152 (0%)	3,28 [0,13; 79,82]	0,01 [-0,01; 0,03]

DCT – Docetaksel; **NNT** - Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); **PEMBR** – Pembrolizumab; **RR** - ryzyko względne (ang *relative risk*)

Porównanie pośrednie PEMBR vs. PMX

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio technologię ocenianą z drugim komparatorem refundowanym jakim jest pemetreksed, w analizie wnioskodawcy zdecydowano się przedstawić porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (PEMBR) i komparator (PMX) porównano poprzez wspólną grupę referencyjną (DCT).

Porównanie pośrednie wnioskodawcy wykazało, że wynik hazardu względnego dotyczący przeżycia całkowitego chorych osiągnął istotność statystyczną wykazując mniejsze ryzyko zgonu w grupie pacjentów leczonych PEMBR niż w przypadku PMX. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przeżycie całkowite – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
Liczba pacjentów	Mediana OS [95%CI]	Liczba pacjentów	Mediana OS [95%CI]	HR [95%CI]	
139	14,9 mies. [10,4; NR]	Analiza uwzględniająca fazy podstawowe badań			
		283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	0,55 [0,37; 0,81]	1. Hanna 2004
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	0,52 [0,35; 0,78]	2. Hanna 2004, Vergnenegre 2011 (wykluczenie badań azjatyckich)
		465	Zakres: 6,4–11,7 mies.	0,51 [0,35; 0,76]	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013)
		Analiza uwzględniająca fazy przedłużone badań (o ile były dostępne)			
		283	8,3 mies. [7,0; 9,4]	0,56 [0,38; 0,83]	1a. Hanna 2004 ^a
		358	Zakres: 6,4–8,3 mies.	0,53 [0,36; 0,79]	2a. Hanna 2004, Vergnenegre 2011 (wykluczenie badań azjatyckich)
		465	Zakres: 6,4–11,4 mies.	0,53 [0,37; 0,78]	3a. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004 ^a , Vergnenegre 2011, Sun 2013 ^b)

DCT – Docetaksel; **HR** - Hazard względny (ang. *hazard ratio*); **PEMBR** – Pembrolizumab; **PMX** - pemetreksed

a) Przedłużenie badania Hanna 2004: aktualizacja analizy (2006 rok, 23 mies. po analizie głównej); dane na podstawie publikacji Demarinis 2006.

b) Po przedłużonym okresie follow-up (we wstępnie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres follow-up dla 1^o punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

W porównaniu pośrednim wnioskodawcy wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji jest istotnie statystycznie wyższe w grupie PEMBR względem PMX dla obu wariantów. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przeżycie wolne od progresji (PFS) – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

PEMBR (PD L1 TPS ≥50%)		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
139	5,0 mies. [4,0; 6,5]	283	2,9 mies. Zakres: 0–18,2 mies.	0,61 [0,44; 0,85]	1., 2. badanie rejestracyjne / wykluczenie badań azjatyckich ^a (Hanna 2004)

PEMBR (PD L1 TPS ≥50%)		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
		390	Zakres: 2,8–2,9 mies.	0,60 [0,43; 0,82]	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Sun 2013)

DCT – Docetaksel; HR - Hazard względny (ang. *hazard ratio*); PEMBR – Pembrolizumab; PMX - pemetreksed

a) Ze względu na brak wyników HR dla badań Vergnenegre 2011 oraz azjatyckiego Sun 2013 warianty analizy: 1. tyko badanie rejestracyjne oraz 2. wykluczenie badań azjatyckich były takie same i obejmowały badanie Hanna 2004

Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego PEMBR vs PMX w zakresie jakości życia z powodu raportowania w badaniach *Hanna 2004* i *Sun 2013* oceny jakości życia za pomocą skali objawów raka płuc - LCSS, (ang. *Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale*), natomiast w badaniu KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*). wyniki oceny jakości życia przedstawiono z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ 30.

W porównaniu pośrednim wnioskodawcy wyniki dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie wykazały istotną statystycznie przewagę PEMBR względem PMX dla wszystkich wariantów porównania pośredniego. Również w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie wykazano znamienne statystycznie przewagę PEMBR względem PMX. Całkowita odpowiedź na leczenie w grupie PEMBR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, natomiast wśród leczonych PMX zaraportowano dwa takie przypadki.

Tabela 33. Odpowiedź na leczenie – wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

PEMBR (PD L1 TPS ≥50%)	PMX	PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)			
42/139 (30%)	24/264 (9%)	3,68 [1,64; 8,27]	1. badanie rejestracyjne (Hanna 2004)
	33/339 (10%)	3,61 [1,70; 7,69]	2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
	55/497 (11%)	3,42 [1,70; 6,88]	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)			
0/139 (0%)	2/158 (1%)	ND	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
42/139 (30%)	20/158 (13%)	2,90 [1,22; 6,88]	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a

DCT – Docetaksel; HR - Hazard względny (ang. *hazard ratio*); ND – nie dotyczy; PEMBR – Pembrolizumab; PMX - pemetreksed

a) Dla CR oraz PR dostępne były wyniki badań przeprowadzonych na populacji azjatyckiej, w związku z czym przeprowadzenie porównań pośrednich w wariantach 1. uwzględniającym badanie rejestracyjne Hanna 2004 oraz 2. wykluczającym badania azjatyckie nie były możliwe.

W dwóch badaniach (*Sun 2013* oraz *Vergnenegre 2011*) dla PMX były dostępne informacje dotyczące liczby pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę oraz z powodu wystąpienia AE. Zgodnie z badaniem *Vergnenegre 2011* 27% pacjentów przerwało terapię PMX z jakiegokolwiek powodu. Z kolei w badaniu *Sun 2013* w ramach założonego okresu follow-up terapię PMX przerwało 57%, natomiast w przedłużonym okresie follow-up 92%. Dla PEMBR odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek, którzy przegrali terapię wyniósł 67%. Natomiast taki sam odsetek pacjentów leczonych PEMBR, jak i PMX przerwał terapię z powodu AE (12% vs 12%) zarówno w badaniu KEYNOTE-010 jak i *Vergnenegre 2011*.

Tabela 34. Przerwanie terapii – zestawienie wyników dla PEMBR i PMX u pacjentów z NDRP

Przerwanie terapii	PEMBR PD-L1 TPS ≥50%	PMX	Uwzględnione badania dla PMX
	n/N (%)	n/N (%)	
Ogółem	93/139 (67%) ^c	20/75 (27%) ^d	Vergnenegre 2011
Ogółem – w planowanym okresie follow-up		61/107 (57%) ^a	Sun 2013
Ogółem – w przedłużonym okresie follow-up		23/25 (92%) ^b	
Z powodu AE	17/139 (12%)	9/75 (12%)	Vergnenegre 2011

DCT – Docetaksel; PEMBR – Pembrolizumab; PMX - Pemetreksed

a) Planowany okres follow-up: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania.

b) We wstępnie planowanym momencie zakończenia badania (planowany okres follow-up: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania) około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres follow-up dla punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

c) Okres follow-up: mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7).

d) Okres follow-up: brak danych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie PEMBR vs. DCT

Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana tj. u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥1%). Zdarzenia niepożądane raportowano dla porównania PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. i DCT, jak i razem dla dawek 2 i 10 mg/kg m.c. w porównaniu z DCT.

PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. vs DCT

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR było znacznie niższe niż w grupie DCT (63% vs 81%). Również ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które określono jako związane z leczeniem w stopniach 3–5 było znacznie niższe w grupie otrzymującej PEMBR w porównaniu z grupą otrzymującą DCT (13% vs 35%).

Jak wynika z przedstawionych w tabeli poniżej danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu i docetakselu, istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR względem DCT zaraportowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, zmęczenia, biegunki, osłabienia, zapalenia jamy ustnej, anemii, łysienia oraz neutropenii. Natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko wiązało się z wystąpieniem wysypki. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania nudności i zmniejszonego apetytu. Z kolei w przypadku zdarzeń niepożądanych w stopniach 3-5 istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia w grupie PEMBR w porównaniu do DCT odnotowano w przypadku neutropenii, natomiast w przypadku pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem^a: ogółem oraz w stopniach 3–5 dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
AE ogółem	215/339 (63%)	251/309 (81%)	0,78 [0,71; 0,86]	NNT = 6 [5; 10]	43/339 (13%)	109/309 (35%)	0,36 [0,26; 0,49]	-0,23 [-0,29; -0,16]
AE prowadzące do przerwania terapii	15/339 (4%)	31/309 (10%)	0,44 [0,24; 0,80]	NNT = 18 [11; 63]	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
Zmniejszony apetyt	46/339 (14%)	49/309 (16%)	0,86 [0,59; 1,24]	-0,02 [-0,08; 0,03]	3/339 (1%)	3/309 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]	-0,001 [-0,02; 0,01]
Zmęczenie	46/339 (14%)	76/309 (25%)	0,55 [0,40; 0,77]	NNT = 10 [6; 21]	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0]
Nudności	37/339 (11%)	45/309 (15%)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Wysypka	29/339 (9%)	14/309 (5%)	1,89 [1,02; 3,51]	NNH = 24 [12; 400]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Biegunka	24/339 (7%)	56/309 (18%)	0,39 [0,25; 0,61]	NNT = 10 [7; 17]	2/339 (1%)	7/309 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,002]
Oslabienie	20/339 (6%)	35/309 (11%)	0,52 [0,31; 0,88]	NNT = 19 [11; 92]	1/339 (<1%)	6/309 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]	-0,02 [-0,03; 0]
Zapalenie jamy ustnej	13/339 (4%)	43/309 (14%)	0,28 [0,15; 0,50]	NNT = 10 [7; 18]	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]**	-0,01 [-0,02; 0,003]
Anemia	10/339 (3%)	40/309 (13%)	0,23 [0,12; 0,45]	NNT = 11 [8; 18]	3/339 (1%)	5/309 (2%)	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Łysienie	3/339 (1%)	101/309 (33%)	0,03 [0,01; 0,08]	NNT = 4 [3; 4]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Neutropenia	1/339 (<1%)	44/309 (14%)	0,02 [0,003; 0,15]	NNT = 8 [6; 10]	0/339 (0%)	38/309 (12%)	0,01 [0,001; 0,19]	NNT = 9 [7; 12]

DCT – docetaksel; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); NNH - liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. *number needed to harm*) PEMBR – pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Nie raportowano wartości p / informacji dotyczącej istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT.

a) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem przez badacza, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie)

W badaniu zdefiniowano również rodzaj zdarzeń niepożądanych: „specjalnego zainteresowania” tj. zdarzeń o szczególnym znaczeniu definiowanych *a priori*, w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną. Analiza częstości ich występowania w badanych grupach wykazała, że stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwinięcia się u pacjentów niedoczynności i nadczynności tarczycy oraz zapalenia płuc. Porównania w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniach 3–5 nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR oraz DCT.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: ogółem oraz w stopniach 3–5 występujące u ≥ 2 pacjentów w grupach leczonych PEMBRa dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
Ogółem	69/339 (20%)	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Niedoczynność tarczycy	28/339 (8%)	1/309 (<1%)	25,52 [3,49; 186,46]	NNH = 12 [9; 20]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	16/339 (5%) ^b	6/309 (2%) ^c	2,43 [0,96; 6,13]	NNH = 36 [18; 2165]	7/339 (2%)	2/309 (1%)	3,19 [0,67; 15,24]	0,01 [-0,003; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N (%)	n/N (%)		
Nadczynność tarczycy	12/339 (4%)	3/309 (1%)	3,65 [1,04; 12,80]	NNH = 38 [20; 313]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	4/339 (1%)	0/309 (0%)	8,21 [0,44; 151,80]	0,01 [-0,001; 0,02]	3/339 (1%)	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]
Ciężka reakcja skórna	4/339 (1%)	2/309 (1%)	1,82 [0,34; 9,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	3/339 (1%)	2/309 (1%)	1,37 [0,23; 8,13]**	0,002 [-0,01; 0,02]
Zapalenie trzustki	3/339 (1%) ^d	0/309 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]
Niewydolność nadnerczy	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie mięśni	2/339 (1%)	1/309 (<1%)	1,82 [0,17; 20,01]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zapalenie tarczycy	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie przysadki mózgowej	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Cukrzyca typu 1.	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]

DCT – docetaksel; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); NNH - liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. *number needed to harm*) PEMBR – pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT.

a) Raportowano zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów w grupach leczonych PEMBR lub PEMBR 10 mg/kg mc. (w tabeli przedstawiono dane ty ko dla PEMBR 2 mg/kg mc.).

b) W tym 1 pacjent ze śródmiąższową chorobą płuc.

c) W tym 2 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc.

d) W tym 1 pacjent z ostrym zapaleniem trzustki.

PEMBR w dawce 2 i 10 mg/kg m.c. vs DCT

W załączniku (Supplementary appendix) do badania KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) odnaleziono dodatkowe informacje odnośnie częstości raportowania zdarzeń niepożądanych (AE) uznanych za związane z leczeniem: ogółem oraz w stopniach 3–5 w celu porównania stosowania PEMBR i DCT u pacjentów z NDRP występujące w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grupy 10 mg/kg m.c. nieujętej w niniejszej analizie). Poniżej zestawiono AE występujące u więcej niż 2% leczonych pacjentów. Znamienne statystycznie różnice na korzyść PEMBR odnotowano w zakresie występowania ogółem: anemii, gorączki neutropenicznej, neutropenii, łzawienia, biegunki, zapalenia jamy ustnej, wymiotów, osłabienia, zmęczenia, obrzęku obwodowego, reakcji związanej z infuzją, zmniejszenia liczby neutrofilii, zmniejszenia liczby krwinek białych, bólu mięśni, zaburzeń smaku, neuropatii obwodowej, parestezji, obwodowej neuropatii czuciowej, łysienia, choroby paznokci i onycholizy. Natomiast wyższe ryzyko wystąpienia w grupie PEMBR dotyczyło następujących AE ogółem: nadczynność, niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc, zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej, świąd, wysypka. Szczegółowe zestawienie znajduje się w poniższej tabeli. W przypadku zdarzeń niepożądanych w stopniach 3-5 znamienne rzadziej w grupie PEMR występowały: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii oraz zmniejszenie liczby krwinek białych, natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem^a: ogółem oraz w stopniach 3–5 dla porównania PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N(%)	n/N(%)		
Anemia	10/339 (3%)	40/309 (13%)	0,23 [0,12; 0,45]	NNT = 11 [8; 18]	3/339 (1%)	5/309 (2%)	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	0/339 (0%)	15/309 (5%)	0,03 [0,002; 0,49]	NNT = 21 [14; 42]	0/339 (0%)	15/309 (5%)	0,03 [0,002; 0,49]	NNT = 21 [14; 42]
Leukopenia	3/339 (1%)	9/309 (3%)	0,30 [0,08; 1,11]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0/339 (0%)	8/309 (3%)	0,05 [0,003; 0,93]	NNT = 39 [23; 138]
Neutropenia	1/339 (<1%)	44/309 (14%)	0,02 [0,003; 0,15]	NNT = 8 [6; 10]	0/339 (0%)	38/309 (12%)	0,01 [0,001; 0,19]	NNT = 9 [7; 12]
Nadczynność tarczycy	10/339 (3%)	0/309 (0%)	19,15 [1,13; 325,38]	NNH = 33 [20; 94]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Niedoczynność tarczycy	25/339 (7%)	1/309 (<1%)	22,79 [3,11; 167,18]	NNH = 14 [10; 23]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Nasilenie łzawienia	0/339 (0%)	8/309 (3%)	0,05 [0,003; 0,93]	NNT = 39 [23; 138]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zaparcie	13/339 (4%)	14/309 (5%)	0,85 [0,40; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Biegunka	24/339 (7%)	56/309 (18%)	0,39 [0,25; 0,61]	NNT = 10 [7; 17]	2/339 (1%)	7/309 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,002]
Nudności	37/339 (11%)	45/309 (15%)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie jamy ustnej	13/339 (4%)	43/309 (14%)	0,28 [0,15; 0,50]	NNT = 10 [7; 18]	0/339 (0%)	3/309 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Wymioty	12/339 (4%)	24/309 (8%)	0,46 [0,23; 0,90]	NNT = 24 [13; 154]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Oslabienie	20/339 (6%)	35/309 (11%)	0,52 [0,31; 0,88]	NNT = 19 [11; 92]	1/339 (<1%)	6/309 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]	-0,02 [-0,03; 0]
Zmęczenie	46/339 (14%)	76/309 (25%)	0,55 [0,40; 0,77]	NNT = 10 [6; 21]	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0]
Złe samopoczucie	4/339 (1%)	11/309 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	-0,02 [-0,05; 0]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Obrzęk obwodowy	5/339 (2%)	21/309 (7%)	0,22 [0,08; 0,57]	NNT = 19 [12; 45]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Gorączka	10/339 (3%)	17/309 (6%)	0,54 [0,25; 1,15]	-0,03 [-0,06; 0,01]	1/339 (<1%)	1/309 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Reakcja związana z infuzją	1/339 (<1%)	8/309 (3%)	0,11 [0,01; 0,91]	NNT = 44 [25; 232]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	16/339 (5%)	4/309 (1%)	3,65 [1,23; 10,79]	NNH = 29 [16; 119]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5.			
	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]	PEMBR 2 mg/kg mc.	DCT	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)			n/N(%)	n/N(%)		
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	10/339 (3%)	3/309 (1%)	3,04 [0,84; 10,94]	0,02 [-0,001; 0,04]	2/339 (1%)	0/309 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0/339 (0%)	24/309 (8%)	0,02 [0,001; 0,30]	NNT = 13 [10; 22]	0/339 (0%)	19/309 (6%)	0,02 [0,001; 0,39]	NNT = 17 [12; 30]
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0/339 (0%)	16/309 (5%)	0,03 [0,002; 0,46]	NNT = 20 [13; 38]	0/339 (0%)	10/309 (3%)	0,04 [0,003; 0,74]	NNT = 31 [19; 85]
Zmniejszony apetyt	46/339 (14%)	49/309 (16%)	0,86 [0,59; 1,24]	-0,02 [-0,08; 0,03]	3/339 (1%)	3/309 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]	-0,001 [-0,02; 0,01]
Ból stawów	13/339 (4%)	18/309 (6%)	0,66 [0,33; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Ból mięśni	9/339 (3%)	29/309 (9%)	0,28 [0,14; 0,59]	NNT = 15 [10; 33]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Zaburzenia smaku	4/339 (1%)	16/309 (5%)	0,23 [0,08; 0,67]	NNT = 26 [15; 79]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Neuropatia obwodowa	2/339 (1%)	28/309 (9%)	0,07 [0,02; 0,27]	NNT = 12 [9; 20]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Parestezja	3/339 (1%)	17/309 (6%)	0,16 [0,05; 0,54]	NNT = 22 [14; 54]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/339 (1%)	14/309 (5%)	0,20 [0,06; 0,67]	NNT = 28 [17; 90]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Kaszel	9/339 (3%)	3/309 (1%)	2,73 [0,75; 10,01]	0,02 [-0,003; 0,04]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Duszność	7/339 (2%)	13/309 (4%)	0,49 [0,20; 1,21]	-0,02 [-0,05; 0,01]	2/339 (1%)	4/309 (1%)	0,46 [0,08; 2,47]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ogólne zapalenie płuc	14/339 (4%)	3/309 (1%)	4,25 [1,23; 14,66]	NNH = 31 [18; 128]	6/339 (2%)	1/309 (<1%)	5,47 [0,66; 45,17]	0,01 [-0,001; 0,03]
Łysienie	3/339 (1%)	101/309 (33%)	0,03 [0,01; 0,08]	NNT = 4 [3; 4]	0/339 (0%)	2/309 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Choroba paznokci	1/339 (<1%)	11/309 (4%)	0,08 [0,01; 0,64]	NNT = 31 [19; 90]	0/339 (0%)	0/309 (0%)	ND	ND
Onycholiza	0/339 (0%)	8/309 (3%)	0,05 [0,003; 0,93]	NNT = 39 [23; 138]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Świąd	25/339 (7%)	5/309 (2%)	4,56 [1,77; 11,76]	NNH = 17 [11; 37]	0/339 (0%)	1/309 (<1%)	0,30 [0,01; 7,43]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Wysypka	29/339 (9%)	14/309 (5%)	1,89 [1,02; 3,51]	0.04 [0;0,08]	1/339 (<1%)	0/309 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]

DCT – docetaksel; NNT - liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. *number needed to treat*); NNH - liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. *number needed to harm*) PEMBR – pembrolizumab; RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*)

Nie raportowano wartości p / informacji odnośnie do istotności statystycznej dla porównania PEMBR vs DCT.

a) Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem przez badacza, występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).

Porównanie pośrednie PEMBR vs. PMX

Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego, a jedynie przedstawił zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu KEYNOTE-010 i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3 - 5. lub 3–4.) w badaniu Sun 2013. Zestawienie dotyczy wyników z badania KEYNOTE-010 uzyskanych dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$). Analiza wyników z badania porównującego PEMBR vs DCT KEYNOTE-010 (publikacja główna *Herbst 2016*) oraz z badania Sun 2013, porównującego PMX vs DCT wykazała, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem/prawdopodobnie związane z leczeniem, wyniósł ogółem odpowiednio 63% dla PEMBR i 75% dla PMX. Natomiast zdarzenia prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 4% pacjentów z grupy PEMBR oraz 2% z grupy PMX. W Na podstawie zestawienia można stwierdzić, że żadne z uwzględnionych zdarzeń niepożądanych nie występowało częściej u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z pacjentami leczonymi PMX. Szczegółowe wyniki pochodzące z badań zawarto w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.2.6 na str. 71.

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił ponadto zestawienie dziesięciu najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości oraz w stopniach 3- 4/5 u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX. Zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej, do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczamy niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Z kolei do najczęściej występujących AE, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PMX należały: neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%), natomiast u chorych leczonych PMX niewydolność oddechowa (3%). Pozostałe AE występowały sporadycznie w obu grupach. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zestawienie 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5 u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR vs PMX

AE	AE ogółem – specjalnego zainteresowania (%)	AE ogółem (%)	AE uznane za związane z leczeniem (%)	AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (%)
	PEMBR ^a	PMX ^b	PEMBR ^c	PMX
Ogółem	Niedoczynność tarczycy (8%); Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i> ; 5%); Nadczynność tarczycy (4%); Ciężka reakcja skórna (1%); Zapalenie okrężnicy (1%); Zapalenie trzustki (1%); Niewydolność nadnerczy (1%); Zapalenie mięśni (1%); Zapalenie tarczycy (1%); Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (<1%); Cukrzyca typu 1. (<1%); Zapalenie przysadki mózgowej (<1%)	Neurotoksyczność (44%) Zmęczenie (34%) Neutropenia (28%), Nudności (28%) Wymioty (16%) Zapalenie jamy ustnej (15%) Wysypka (14%) Biegunka (12%) Uszkodzenie nerek (9%) Trombocytopenia (9%)	Zmniejszony apetyt (14%) Zmęczenie (14%) Nudności (11%) Wysypka (9%) Niedoczynność tarczycy (7%) Świąd (7%) Biegunka (7%) Oslabienie (6%) Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (5%) Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) (4%) Ból stawów (4%) Zapalenie jamy ustnej (4%) Zaparcia (4%) Wymioty (4%)	Zaburzenia wyn ków badań laboratoryjnych (47%) Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (36%) Zaburzenia żołądka i jelit (32%) Zmęczenie (32%) Utrata łaknienia (anoreksja) (25%) Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (25%) Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (25%) Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (25%) Wysypka (18%) Nudności (17%) Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (17%)
St. 3–4/5	Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i> ; 2%) Ciężka reakcja skórna (1%) Zapalenie okrężnicy (1%) Zapalenie trzustki (1%) Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (<1%) Cukrzyca typu 1. (<1%) Zapalenie przysadki mózgowej (<1%)	Zmęczenie (6%) Neutropenia (6%) Ból (5%) Anemia (4%) Zmiana stężenia hemoglobiny (4%) Infekcje (4%) Neurotoksyczność (4%) Nudności i wymioty (3%) Trombocytopenia (3%) Nudności (2%) Gorączka neutropeniczna (2%)	Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i> ; 2%) Zmęczenie (1%) Anemia (1%) Zmniejszony apetyt (1%) Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i> ; 1%) Biegunka (1%) Duszność (1%) Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (1%) Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (1%) Ból pleców (<1%) Gorączka (<1%) Hipertrójglicerydemia (<1%) Nudności (<1%) Oslabienie (<1%)	Zmiana liczby płytek krwi (7%) Zmiana stężenia hemoglobiny (7%) Zmiana liczby neutrofilii / granulocytów (5%) Zmiana liczby leukocytów (4%) Zmęczenie (3%) Gorączka neutropeniczna (2%) Limfopenia (1%) Utrata łaknienia (anoreksja) (1%) Wysięk osierdziowy (niezłotliwy) (1%) Wysypka/łuszczenie się skóry (1%) Zaburzenia płuc/górnych dróg oddechowych (1%) Zapalenie błon śluzowych/jamy ustnej (1%)

AE	AE ogółem – specjalnego zainteresowania (%)	AE ogółem (%)	AE uznane za związane z leczeniem (%)	AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem (%)
	PEMBR ^a	PMX ^b	PEMBR ^c	PMX
		Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (2%) Wymioty (2%)	Wysięk opłucnowy (<1%) Wysypka (<1%) Wysypka płamkowo-grudkowa (<1%) Zapalenie stawów (<1%)	Zmiana stężenia transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy (1%)

AE - Zdarzenie(a) niepożądane (adverse event(s)); DCT – docetaksel; PEMBR – pembrolizumab; PMX - pemetreksed

a) Dla ramienia PEMBR raportowano AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5.

b) Dla ramienia PMX raportowano AE niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4.

c) Dla ramienia PEMBR raportowano AE uznane za związane z leczeniem przez badacza niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5 występujące u ≥1% pacjentów w którejkolwiek z grup włączonych do badania (w tym grup nieujętych w niniejszej analizie).

Dodatkowo w zakresie porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych PEMBR oraz PMX w analizie wnioskodawcy zamieszczono zestawienie wszystkich AE niezależnych od stopnia oraz w stopniach 3–4/5 u pacjentów z NDRP. Szczegółowe porównanie zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zestawienie zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4/5 dla porównania PEMBR vs PMX u pacjentów z NDRP

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło ^a	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło ^a
	PEMBR ^b	PMX ^c		PEMBR ^b	PMX ^c	
Ogółem	69/339 (20%)	b.d.	b.d.	b.d.	208/340 (61%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
Anemia	b.d.	4/54 (7%)	Dong 2014	b.d.	17/394 (4%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.
Uszkodzenie wątroby	b.d.	3/54 (6%)	Dong 2014	b.d.	0/54 (0%)	Dong 2014
Biegunka	b.d.	38/319 (12%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	b.d.	2/319 (1%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)
Ból	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/75 (5%)	Vergnenegre 2011
Ciężka reakcja skórna	4/339 (1%)	b.d.	b.d.	3/339 (1%)	b.d.	b.d.
Cukrzyca typu 1.	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.
Gorączka neutropeniczna	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5/265 (2%)	Hanna 2004
Hepatotoksyczność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011
Infekcje	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3/75 (4%)	Vergnenegre 2011
Łysienie/wypadanie włosów	b.d.	20/319 (6%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	b.d.	0/129 (0%)	MA (Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Nadczynność tarczycy	12/339 (4%)	b.d.	b.d.	0/339 (0%)	b.d.	b.d.
Nefrotoksyczność	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011
Niewydolność nadnerczy	2/339 (1%)	b.d.	b.d.	0/339 (0%)	b.d.	b.d.
Uszkodzenie nerek	b.d.	5/54 (9%)	Dong 2014	b.d.	0/54 (0%)	Dong 2014
Neuropatia	b.d.	13/265 (5%)	Hanna 2004	b.d.	0/265 (0%)	Hanna 2004
Neuropatia obwodowa	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1/75 (1%)	Vergnenegre 2011

AE	Ogółem, n/N (%)		Źródło ^a	Stopnie 3–4/5., n/N (%)		Źródło ^a
	PEMBR ^b	PMX ^c		PEMBR ^b	PMX ^c	
Neurotoksyczność	b.d.	24/54 (44%)	Dong 2014	b.d.	2/54 (4%)	Dong 2014
Neutropenia	b.d.	15/54 (28%)	Dong 2014	b.d.	22/394 (6%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Neutropenia z infekcją	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0/265 (0%)	Hanna 2004
Niedoczynność tarczycy	28/339 (8%)	b.d.	b.d.	0/339 (0%)	b.d.	b.d.
Nudności	b.d.	88/319 (28%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)	b.d.	7/319 (2%)	MA (Hanna 2004, Dong 2014)
Nudności i wymioty	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/75 (3%)	Vergnenegre 2011
Obrzęk	b.d.	12/265 (5%)	Hanna 2004	x	0/265 (0%)	Hanna 2004
Oslabienie mięśni	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/265 (1%)	Hanna 2004
Reakcja nadwrażliwości	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0/265 (0%)	Hanna 2004
Rumień	b.d.	3/54 (6%)	Dong 2014	b.d.	0/54 (0%)	Dong 2014
Spadek masy ciała	b.d.	3/265 (1%)	Hanna 2004	b.d.	0/265 (0%)	Hanna 2004
Toksyczność płucna/w obrębie płuc	b.d.	2/265 (1%)	Hanna 2004	b.d.	0/265 (0%)	Hanna 2004
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	16/339 (5%)	b.d.	b.d.	7/339 (2%)	b.d.	b.d.
Trombocytopenia	b.d.	5/54 (9%)	Dong 2014	b.d.	10/394 (3%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Dong 2014)
Wymioty	b.d.	43/265 (16%)	Hanna 2004	b.d.	4/265 (2%)	Hanna 2004
Wysypka	b.d.	37/265 (14%)	Hanna 2004	b.d.	2/265 (1%)	Hanna 2004
Zapalenie jamy ustnej	b.d.	39/265 (15%)	Hanna 2004	b.d.	3/265 (1%)	Hanna 2004
Zapalenie mięśni	2/339 (1%)	b.d.	b.d.	0/339 (0%)	b.d.	b.d.
Zapalenie okrężnicy	4/339 (1%)	b.d.	b.d.	3/339 (1%)	b.d.	b.d.
Zapalenie przysadki mózgowej	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.	1/339 (<1%)	b.d.	b.d.
Zapalenie tarczycy	2/339 (1%)	b.d.	b.d.	0/339 (0%)	b.d.	b.d.
Zapalenie trzustki	3/339 (1%)	b.d.	b.d.	2/339 (1%)	b.d.	b.d.
Zmęczenie	b.d.	90/265 (34%)	Hanna 2004	b.d.	20/340 (6%)	MA (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
Zmiana stężenia hemoglobiny	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	11/265 (4%)	Hanna 2004
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	b.d.	21/265 (8%)	Hanna 2004	b.d.	5/265 (2%)	Hanna 2004
Inne	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/75 (3%)	Vergnenegre 2011

AE - Zdarzenie(a) niepożądane (adverse event(s)); **b.d.** – brak danych; **DCT** – docetaksel; **MA** – metatabela; **PEMBR** – pembrolizumab; **PMX** - pemetreksed

a) Uwzględnione badania dla ramienia PMX.

b) Dla ramienia PEMBR raportowano AE specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5. występujące u ≥ 2 pacjentów w grupach leczonych PEMBR 2 mg/kg mc. lub PEMBR 10 mg/kg mc. (w tabeli przedstawiono dane tyko dla PEMBR 2 mg/kg mc.).

c) Dla ramienia PMX raportowano AE niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych, nieuwzględnionych w raporcie wnioskodawcy, badań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda.

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji: lipiec 2016 r.)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających pembrolizumab zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Keytruda, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie pod kątem odnalezienia alertów i komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających PEMBR jako substancję czynną na stronie URPL. Przedstawiono natomiast następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania pembrolizumabu (szczegółowe zestawienie danych zawarto w rozdziale 17.6 AKL), odnalezione na stronach:

FDA (czerwiec 2015):

- Odnaleziono informacje odnośnie zmiany treści ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). dotyczące poszerzenia sekcji środków ostrożności, gdzie dodano informację o możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1. oraz wystąpienia innych niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rhabdomyolizy) oraz reakcji związanych z infuzją, mających ciężki i zagrażający życiu charakter.

MHRA (maj 2016):

- Odnaleziono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme”. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 27 raportów dotyczących łącznie 74

zdarzeń niepożądanych oraz 3 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda.

EMA (czerwiec 2016):

- Odnaleziono zestawienie 2464 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących pembrolizumabu, zgłaszanych w 1162 raportach w systemie EudraVigilance.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie *KEYNOTE-010* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dawce 2 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. ze standardowym leczeniem docetakselem (DCT) u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz 4 badania porównujące pemetrexed z docetakselem (*Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014*), które umożliwiły analizę pośrednią PEMBR vs PMX.

W porównaniach zawartych w AKL wnioskodawcy wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) terapia PEMBR przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu (o 46% - porównanie bezpośrednie z DCT oraz o 45% w porównaniu pośrednim z PMX). Ponadto wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z DOC o 41%, z kolei w porównaniu pośrednim zniżyła ryzyko progresji choroby wyniosła 39% w porównaniu z PMX. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach dla porównania bezpośredniego (dla OS i PFS) zachodzą na siebie. Odnośnie oceny jakości życia, stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT spowodowało mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były znikome (wynosiły zaledwie 0,2 i 0,5 pkt). Również w skali objawowej DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych aspektów. PEMBR natomiast przyczynił się do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) w zakresie odczuwanego zmęczenia. Nie podano istotności statystycznej przedstawionych wyników. Nie przeprowadzono oceny jakości życia w porównaniu pośrednim z uwagi na różnice w raportowaniu wyników. Odsetek osób w grupie PEMBR, u których wystąpiła ogólna (częściowa) odpowiedź na leczenie w porównaniu bezpośrednim był o 22% wyższy niż w grupie DCT (30% vs 8%) i o 21% wyższy niż w grupie PMX (30% vs 9%). Wyniki były istotne statystycznie. U żadnego pacjenta w obu grupach nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie w porównaniu bezpośrednim, z kolei przy porównaniu pośrednim całkowita odpowiedź na leczenie w grupie PEMBR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, natomiast wśród leczonych PMX zareportowano dwa takie przypadki. Wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stosujących PEMBR odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w porównaniu do stosujących DCT, z kolei u pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami. Nie wykazano także znamienych różnic pomiędzy grupami w ocenie ryzyka występowania zgonów uznanych za związane z leczeniem.

Również przeprowadzona analiza bezpieczeństwa w populacji szerszej niż wnioskowana tj. u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) wykazała przewagę terapii PEMBR nad standardową terapią DCT. Zdarzenia niepożądane raportowano dla porównania PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. i DCT, jak i razem dla dawek 2 i 10 mg/kg m.c. w porównaniu z DCT. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR 2 mg/kg m.c. występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie DCT (63% vs 81%). Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania znamiennej części w grupie PEMBR w porównaniu z DCT zarówno w ramieniu, które otrzymało dawkę 2 oraz 2 i 10 mg/kg m.c. wystąpiły niedoczynność i nadczynność tarczycy, a także ogólne zapalenie płuc zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem występujące w grupie leczonej 2 i 10 mg/kg m.c. Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego PEMBR vs PMX, a jedynie przedstawił zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu *KEYNOTE-010* dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3 – 5 lub 3–4) w badaniu Sun 2013. Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczamy niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Z kolei do najczęściej występujących AE, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PMX należały: neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%), natomiast u chorych leczonych PMX niewydolność oddechowa (3%). Pozostałe AE występowały sporadycznie w obu grupach

Interpretując uzyskane w AKL wnioskodawcy wyniki należy mieć na uwadze, że populacja w głównym badaniu KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) wykorzystanym do bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa interwencji PEMBR oraz DCT obejmowała zarówno pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), jak i wyodrębnioną subpopulację pacjentów charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$). W analizie skuteczności (analiza weryfikacyjna Agencji) uwzględniono wyniki wyłącznie dotyczące populacji docelowej (tj. 139 pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$) dla ramienia PEMBR otrzymującego 2 mg/kg m.c., a więc wnioskowanie z analizy oparte jest na jednym badaniu RCT, w którym właściwa populacja liczyła zaledwie 139 pacjentów. Jest to jedno z ograniczeń mających najistotniejszy wpływ na wiarygodność zewnętrzną badania. Ocena w analizie bezpieczeństwa natomiast przeprowadzona była w całej populacji pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-010 z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), dodatkowo przedstawiono także wyniki dla obu ramion z badania tj. 2 i 10 mg/kg m.c. w porównaniu z DCT, które wskazały na zamiennie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie PEMBR ogólnego zapalenia płuc w porównaniu z DCT. Ponadto wnioski płynące z porównania pośredniego PEMBR vs PMX, przy wykorzystaniu metody Buchera, należy traktować z dużą ostrożnością, z uwagi chociażby na występowanie pewnej heterogeniczności w zakresie metodyki włączonych badań. W porównaniu pośrednim uwzględniono badania obejmujące populacje o innej charakterystyce niż wnioskowana (zróżnicowane wcześniejsze leczenie za pomocą CTH lub anti-EGFR, oraz brak stratyfikacji pacjentów pod kątem ekspresji PD L1 we wszystkich badaniach oceniających PMX vs DCT), aczkolwiek otrzymane wyniki w zakresie skuteczności są spójne, natomiast przy ocenie bezpieczeństwa nie przeprowadzono porównania pośredniego.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wnioski pochodzące z 6 opracowań wtórnych, w których przedmiotem oceny był pembrolizumab, docetaksel lub pemetreksed w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). W przeglądzie *Ludwig Boltzman Institut 2016* przedstawiono rezultaty z badania *KEYNOTE-010*, które są spójne z niniejszą analizą. W publikacji *Jia 2015* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych - przeciwciał anty PD-L1 (PEMBR i niwolumab) w leczeniu NDRP. Stwierdzono, że substancje te wykazują obiecującą aktywność oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa, jednak z uwagi na ograniczoną liczbę badań pełna i wyczerpująca ocena tych leków nie jest możliwa. Pozostałe przeglądy (*Al Saleh 2012*, *Di 2014*, *He 2015*, *Perez Moreno 2014*) dotyczyły porównania DCT / PMX z innymi terapiami stosowanymi w NDRP, i na ich podstawie można stwierdzić, iż PMX wykazuje porównywalną skuteczność jak DCT (największe korzyści kliniczne z leczenia z zastosowaniem PMX uzyskują pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP), jego stosowanie wiąże się z niższym ryzykiem występowania niektórych działań niepożądanych. Trudno odnieść się do wyników tych przeglądów, z uwagi na fakt, iż w niniejszej analizie nie porównywano DCT z PMX. Dodatkowo uwzględniono opracowanie EMA, dokument zawierający dane przedkliniczne i kliniczne będące podstawą wydania zgody na rejestrację PEMBR w terapii zaawansowanego NDRP, który obejmuje dwa wskazania: czerniak oraz NDRP i dotyczy porównania pembrolizumabu z docetakselem. Przytoczone w dokumencie dane odnoszą się do badania KEYNOTE 010, którego wyniki zostały przedstawione w niniejszej AWA. Z raportu wynika, iż stosowanie PEMBR przyczynia się do znamiennego wydłużenia OS w porównaniu z DCT w populacji pacjentów PD-L1 TPS $\geq 50\%$ oraz TPS $\geq 1\%$, a także istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z DCT, w populacji PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Profil bezpieczeństwa PEMBR uznano za porównywalny z profilem występującym w populacji pacjentów z czerniakiem leczonych PEMBR. Najważniejsze wyniki i wnioski z przytoczonych przeglądów systematycznych i analiz dotyczące pembrolizumabu są analogiczne do wyników uzyskanych w analizie wnioskodawcy i wskazują na akceptowalny poziom bezpieczeństwa oraz przewagę w zakresie skuteczności PEMBR względem alternatywnych technologii dostępnych w leczeniu NDRP.

W toku prac nad niniejszą AWA odnaleziono także wstępny dokument organizacji NICE dotyczący oceny produktu leczniczego Keytruda w raku niedrobnokomórkowym płuca, pełna wersja tego raportu zostanie opublikowana w styczniu 2017 roku.

W przedłożonej AKL wnioskodawcy zidentyfikowano następujące niezgodności względem aktualnych, polskich wytycznych HTA z sierpnia 2016 r.:

- brak oceny badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego – Cochrane Handbook (uzupełnione przez analityków AOTMiT w rozdz. 4.1.3.2);
- brak oceny jakości przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR (uzupełnione przez analityków AOTMiT w rozdz. 4.1.3.2);
- brak opisu wszystkich wykorzystanych w badaniach skal i kwestionariuszy (uzupełnione przez analityków AOTMiT w rozdz. 4.1.3.2);
- brak informacji o walidacji i istotności klinicznej wyników oceny klinicznej uzyskanych przy użyciu skal i kwestionariuszy,
- brak dyskusji nt. potencjalnego wpływu różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej (populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada

próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym i została przeprowadzona na populacji zbliżonej).

Ze względu na niedawną ocenę Agencji produktu leczniczego niwolumab w zbliżonej populacji co wnioskowana oraz ten sam mechanizm działania co pembrolizumab, analitycy Agencji postanowili przedstawić także dane dotyczące skuteczności tego leku pochodzące z analizy weryfikacyjnej OT.4351.16.2016. Wniosek o objęcie refundacją produktu Opdivo (niwolumab) dotyczył leczenia niedrobnokomórkowego płaskonabłonkowego raka płuc w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. Analizę skuteczności dla niwolumabu oparto na wynikach badania *CheckMate 017*, na podstawie którego stwierdzono, iż po 12 miesiącach terapia niwolumabem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu o 41% w porównaniu z terapią DOC. Analogiczne wnioski uzyskano na podstawie wyników dla 18 mies. oraz 24 mies. – niwolumab istotnie statystycznie zmniejszył ryzyko wystąpienia zgonu vs DCT o 38%. Mediana przeżycia w grupie niwolumabu wyniosła 9,2 mies. (95% CI: 7,3; 13,3) a w grupie DCT 6,0 mies. (95% CI: 5,1; 7,3), co wskazuje na wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu niwolumabu o ok 3,2 mies. Z kolei w przypadku porównania PEMBR z DCT wykazano iż PEMBR statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu o 46%, a mediana przeżycia w grupie PEMBR wyniosła 14,9 mies. (95% CI: 10,4; nie osiągnięto) a w grupie DCT 8,2 mies. (95% CI: 6,4; 10,7), co wskazuje na wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu PEMBR o ok 6,7 mies. Należy jednak zauważyć, że przedziały ufności dla median w przypadku porównania PEMBR i DCT zachodzą na siebie. Przy ocenie PFS w obu przypadkach (analiza Opdivo i Keytruda) przedziały ufności dla median zachodziły na siebie, pomimo tego iż wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść niwolumabu/pembrolizumabu.

W opinii analityków, obydwie technologie wykazują zbliżone wyniki w zakresie skuteczności terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, (w ocenie OS, PFS, jakości życia, ryzyka progresji choroby lub zgonu oraz odpowiedzi na leczenie) natomiast przy ocenie bezpieczeństwa niwolumab charakteryzuje się lepszym profilem niż PEMBR, z uwagi na to, iż w jego przypadku nie odnotowano różnic znamienych statystycznie na niekorzyść Opdivo. Należy zaznaczyć jednak, że populacje, w których oceniano oba leki nie są tożsame. W przypadku wskazania wnioskowanego dla produktu leczniczego Opdivo zastosowano zawężenie do chorych z niedrobnokomórkowym płaskonabłonkowym rakiem płuca, natomiast lek Keytruda przeznaczony jest do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, z potwierdzoną obecnością ekspresji PDL-1 w komórkach nowotworowych wynoszącą co najmniej 50%. Zawężenia do ściśle określonych populacji wynikają z głównie z badań klinicznych, na których oparto rejestracje leków i w których wykazano ich wyższą skuteczność w porównaniu do DCT w zdefiniowanych populacjach. Z tego też względu bezpośrednie porównanie wyników badań nie jest możliwe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności preparatu Keytruda (pembrolizumab) w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, finansowanego w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem.

Porównywane interwencje

Interwencja:

Pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg m.c. podawany w ramach programu lekowego.

Komparator:

- Docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² p.c.
- Pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² p.c.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

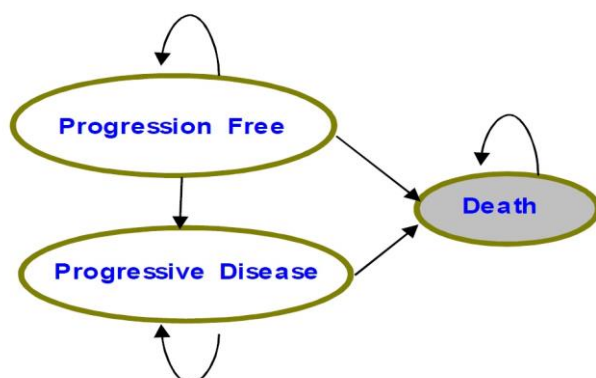
Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (20 lat).

Strategia analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i komparatorów oraz użyteczności stanów zdrowia modelowano w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej (AKL). Model ekonomiczny dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel, stanowi on adaptację do warunków polskich modelu *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy*. Wnioskodawca przedstawił model kohortowy z pamięcią o 3 stanach: brak progresji, progresja choroby oraz zgon. W momencie wejścia do modelu pacjent znajduje się w stanie brak progresji. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zostały oparte na krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby. Czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia. W modelu przyjęto cykl długości 1 tygodnia i uwzględniono korektę połowy cyklu.

Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy



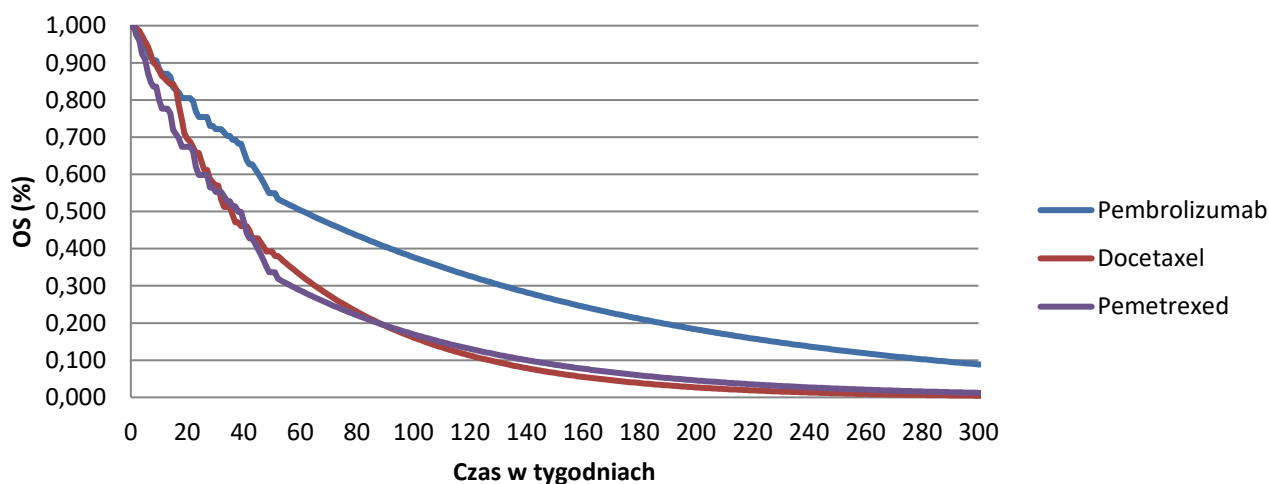
5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach analizy klinicznej, w której wykazano, iż stosowanie PEMBR w porównaniu bezpośrednim z DCT oraz porównaniu pośrednim z PMX, istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie całkowite pacjentów oraz czas wolny od progresji choroby w populacji docelowej. Przedstawione w AKL wnioskodawcy efekty terapeutyczne wskazują na znamiennej statystycznie przewagę PEMBR nad DCT oraz PMX.

Skuteczność oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla PEMBR i DCT określono na podstawie danych z badania *KEYNOTE-010*. Skuteczność PMX wyznaczono na podstawie wartości hazardu względnego względem PEMBR. Bezpieczeństwo PMX określono w oparciu o porównanie względem DCT. Wnioskodawca dokonał ekstrapolacji wyników badania *KEYNOTE-010* wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera dobrane funkcje parametryczne.

Rysunek 4 Modelowane krzywe OS dla PEMBR, DCT oraz PMX



Dawkowanie preparatu Keytruda jest zależne od masy ciała chorego natomiast dawkowanie komparatora zależne jest od powierzchni ciała. Dane dot. masy i powierzchni ciała zaczerpnięto z danych GUS oraz analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla preparatu Opdivo. Dodatkowe informacje uzyskano z badania ankietowego „Waga i nadwaga Polaków” dla określenia masy ciała oraz badania *Sacco 2010* przeprowadzonego w populacji pacjentów z rakiem płuc dla określenia średniej powierzchni ciała. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę w wariancie podstawowym AE przyjęto przeciętną wagę pacjentów na poziomie 65 kg oraz średnią powierzchnię ciała wynoszącą 1,68 m².

W analizie podstawowej nie uwzględniono ograniczenia czasu trwania terapii PEMBR, z uwagi na brak takiego ograniczenia w projekcie programu lekowego oraz ChPL.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania i progresji choroby,
- koszty leków dodatkowych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie leków

Schemat dawkowania PEMBR oraz DCT ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji, natomiast dawkowanie PMX zaczerpnięto z obowiązującego programu lekowego.

Koszty leków.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Keytruda będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0 – Pembrolizumab.”

Tabela 40 Koszt preparatu Keytruda

Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	
50 mg	1 fiol.	5901549325003					

Koszt 3-tygodniowej terapii oszacowano na podstawie przyjętego schematu dawkowania oraz średniej masy ciała pacjentów. W zależności od uwzględnienia zaproponowanej umowy RSS, przedstawiono następujące koszty terapii:

Tabela 41 Koszt terapii pembrolizumabem dla płatnika publicznego (NFZ)

Opcja analizy	Cena za mg substancji [zł]	Koszt 3 tygodniowej terapii* [zł]
Bez RSS		
Z RSS		

* zależny od masy ciała pacjenta (w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała pacjenta równą 65 kg)

Koszty DCT i PMX zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r. oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od maja 2015 do kwietnia 2016 dla DCT oraz w okresie od marca 2015 do lutego 2016 dla PMX. W ramach analizy bez uwzględnienia RSS koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją czynną. Z kolei w ramach analizy z uwzględnionym RSS oszacowano realne koszty jednostkowe analizowanych leków na podstawie komunikatów DGL.

Tabela 42 Koszt terapii docetakselem i pemetrekselem dla płatnika publicznego (NFZ)

Substancja	Opcja analizy	Średnia cena za mg	Koszt 3 tygodniowej terapii
Docetaksel	Bez RSS	5,80 zł	730,89 zł

Substancja	Opcja analizy	Średnia cena za mg	Koszt 3 tygodniowej terapii
	Z RSS		
Pemetreksed	Bez RSS	5,84 zł	4 905,68 zł
	Z RSS		

Koszty podania leku

PEMBR, DCT i PMX podawane są raz na 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Wnioskodawca założył, iż podanie PEMBR oraz PMX jest finansowane w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Przyjęto, że koszt podania pembrolizumabu będzie jednakowy jak koszt podania pemetreksedu w programie lekowym. Koszt stosowania DCT wyznaczono na podstawie kosztów 1-dniowej hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii.

Tabela 43 Koszty podania PEMBR, PMX oraz DCT

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
PEMBR i PMX				
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00
DCT				
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00	364,00

Koszty kwalifikacji do leczenia

Założono, że koszty kwalifikacji pacjentów do leczenia PEMBR w ramach zaproponowanego programu lekowego będą tożsame z kosztami kwalifikacji do leczenia PMX, aczkolwiek w kryteriach kwalifikacji do leczenia PEMBR konieczne jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 oraz ewentualne wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), której koszt został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 44 Koszt badania ekspresji PD-L1

Cena netto zestawu	Cena brutto zestawu	Liczba testów w zestawie	Koszt 1 testu
17 500,00 zł	18 900,00 zł	38	497,37 zł

Tabela 45 Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) uwzględniony w ramach analizy wrażliwości

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	3279,67 zł

Koszty monitorowania i progresji choroby

Zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącego leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań dla PEMBR oraz PMX, w związku z tym założono, że koszty te będą jednakowe. Dla kosztów monitorowania leczenia DCT przyjęto, iż leczenie odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, która może być wykonywana nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące, w związku z powyższym wnioskodawca przyjął założenie, że wizyty odbywają się co 2 miesiące.

Tabela 46 Koszty monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]	Koszt tygodniowy [zł]
PEMBR i PMX				
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)	46,04	52	2 394,08	45,88
DCT				

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]	Koszt tygodniowy [zł]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52	260,00	29,90

Koszty leków dodatkowych

W terapii DCT oraz PMX należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów – deksametazon. Dodatkowo pacjenci leczeni PMX stosują kwas foliowy oraz witaminę B12 w celu ograniczenia objawów toksyczności. Koszt deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r., natomiast koszty pozostałych leków na podstawie informacji zawartych na portalu Medycyna Praktyczna.

Koszty kolejnych linii leczenia

U pacjentów z progresją choroby uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia po przerwaniu terapii PEMBR, PMX i DCT. Koszty kolejnych linii leczenia składają się z kosztów leków zawierających substancje czynne: erlotynib, gefitynib, winorelbina, karboplatynę, cisplatynę lub gemcytabinę, ich podania oraz kosztów monitorowania leczenia oraz naliczane są w każdym cyklu modelu u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby przez średni czas trwania terapii kolejnych linii.

Koszty opieki terminalnej

Wnioskodawca jako koszt opieki terminalnej przyjął koszty trzymiesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym, który zgodnie z przedstawionym modelem naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Koszt oszacowano na podstawie wyceny osobodnia pochodzącej z Informatora o umowach NFZ oraz wyznaczono średni ważony koszt świadczenia na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami. Zestawienie kosztów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47 Koszt opieki terminalnej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia [zł]	Koszt tygodniowy [zł]	Koszt trzymiesięczny [zł]
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000075	216,62	1 516,31	19 779,70

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca uwzględnił następujące koszty zdarzeń niepożądanych:

- leczenia anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, ogólnego zapalenia płuc oraz duszności, które oszacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 r.;
- leczenia hiperglikemii oraz zmęczenia i osłabienia, które oszacowano na podstawie wyceny świadczeń specjalistycznych w zakresie onkologii;
- leczenia biegunki, nudności oraz neutropenii, które oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012.

Tabela 48 Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Koszt [zł]
Anemia	2 102,20
Biegunka	2 859,77
Gorączka neutropeniczna	1 443,74
Hiperglikemia	70,82
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1 721,58
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	4 443,62
Duszność	1 819,14
Nudności	2 859,77
Zmęczenie i osłabienie	35,41

Zdarzenia niepożądane	Koszt [zł]
Neutropenia	5 770,82

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu określono na podstawie badania *KEYNOTE-010*. Wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawione w modelu NDRP zdefiniowano w zależności od stanów zdrowia: stan przed progresją i po progresji.

Tabela 49 Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	SE
Progresja	0,781	0,012
Brak progresji	0,855	0,004

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej są tożsame, w związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki AE wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 50 Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Wariant	Bez RSS			Z RSS		
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	DCT	PMX
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX
ICUR [zł/QALY]	438 517	430 422		256 069	241 391	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR zamiast DCT lub zamiast PMX prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla porównania terapii PEMBR z DCT wyniósł 438 517 zł/QALY bez RSS i 256 069 zł/QALY z RSS. Dla porównania PEMBR z PMX oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wyniósł 430 422 zł/QALY bez RSS i 241 391 zł/QALY z RSS.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynoszącym aktualnie 130 002 zł.

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem terapii PEMBR.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

- Z perspektywy NFZ:
 - PEMBR zamiast DCT: [redacted] i 2046,97 zł bez RSS
 - PEMBR zamiast PMX: [redacted] i 2326,57 zł bez RSS

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego, a oszacowane wartości cen progowych są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej [redacted]

Tabela 51 Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) dla pembrolizumabu [zł]

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
PEMBR vs DCT	2046,97	[redacted]	2047,73	[redacted]
PEMBR vs PMX	2326,57	[redacted]	2327,97	[redacted]

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badań z randomizacją potwierdzających wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego analizy, masy i powierzchni ciała, czasu leczenia, efektywności interwencji, częstości występowania zdarzeń niepożądanych (dla porównania PEMBR z PMX), użyteczności stanów zdrowia, kosztów uwzględnionych w analizie oraz przebiegu krzywych OS i PFS, a także wartości HR dla OS PMX i PFS PMX.

Zarówno dla porównania PEMBR z DCT, jak i PEMBR z PMX największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie horyzontu czasowego z badania *KEYNOTE-010* wynoszącego 28 miesięcy (wariant HOR_1), uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Chouaid 2013*, w której wykorzystano kwestionariusze EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia) i EQ-VAS (wizualna analogowa skala VAS kwestionariusza EQ-5D) (wariant U_1a) oraz na podstawie publikacji *Nafees 2008*, gdzie użyteczności uzyskano za pomocą metody loterii (SG – z ang. *standard gamble*) (wariant U_1b), a także określenie efektywności interwencji poprzez krzywą przeżycia dla PEMBR dopasowaną zgodnie z rozkładem log-logistycznym (w analizie podstawowej zastosowano rozkład wykładniczy) (wariant OS_PEMBR). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

PEMBR vs DCT

Przedłożone oszacowania wskazują, że w wariancie z RSS największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie wariantu HOR_1 – wzrost ICUR o około [redacted] względem analizy podstawowej, uwzględnienie wariantów U_1a oraz U_1b – wzrost ICUR o około [redacted] oraz wariantu OS_PEMBR – spadek ICUR o około [redacted] (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w wariancie bez RSS wskazują, iż największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie wariantu HOR_1 – wzrost ICUR o około [redacted] względem analizy podstawowej,

⁶ 130 002 zł

uwzględnienie wariantów U_1a oraz U_1b – wzrost ICUR o około [redacted] oraz wariantu OS_PEMBR – spadek ICUR o około [redacted] (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej).

Uwzględnienie pozostałych wariantów analizy wrażliwości powoduje wzrost/spadek wartości ICUR o ok. [redacted].

PEMBR vs PMX

Przedłożone oszacowania wskazują, że w wariancie z RSS największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie wariantu HOR_1 – wzrost ICUR o około [redacted] względem analizy podstawowej, uwzględnienie wariantów U_1a oraz U_1b – wzrost ICUR o około [redacted] oraz wariantu OS_PEMBR – spadek ICUR o około [redacted] (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w wariancie bez RSS wskazują, iż największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie wariantu HOR_1 – wzrost ICUR o około [redacted] względem analizy podstawowej, uwzględnienie wariantów U_1a oraz U_1b – wzrost ICUR o około [redacted] oraz wariantu OS_PEMBR – spadek ICUR o około [redacted] (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej).

Uwzględnienie pozostałych wariantów analizy wrażliwości powoduje wzrost/spadek wartości ICUR o ok. [redacted].

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż scenariusz analizy wrażliwości testujący 28-miesięczny horyzont czasowy został uwzględniony w AE wnioskodawcy w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Jak wynika z powyższych oszacowań jest to wariant, w którym ICUR przybiera najwyższą wartość.

Poniżej przedstawione zostały szczegółowe wartości ICUR dla scenariuszy mających największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 52 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – wartości ICUR [zł/QALY]

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	PEMBR i DCT	PEMBR i PMX	PEMBR i DCT	PEMBR i PMX
Analiza podstawowa	438 517	430 422	256 069	241 391
HOR_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS_PEMBR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu. Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej 0,2%-6,8% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności dla analizy uwzględniającej porównanie PEMBR vs DCT oraz 0%-4,3% dla porównania PEMBR vs PMX w wariancie z RSS/bez RSS dla perspektywy NFZ/wspólnej. Zgodnie z powyższym terapia PEMBR w porównaniu z DCT jest technologią nieopłacalną kosztowo z prawdopodobieństwem ok. 93-99%, natomiast w porównaniu do PMX ok. 96-100%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 53. 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?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Przeprowadzono porównanie zarówno z DCT jak i PMX.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wykazano wyższą skuteczność PEMBR względem DCT, natomiast względem PMX przeprowadzono porównanie pośrednie o ograniczonej wiarygodności.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (20 lat). Z uwagi na stopień zaawansowania choroby, jest to stosunkowo długi horyzont czasowy, jednak w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował długość horyzontu czasowego zgodny z czasem trwania badania KEYNOTE-010..
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W wariancie podstawowym uwzględniono użyteczność stanów zdrowia określoną na podstawie badania rejestracyjnego KEYNOTE-010, w którym jakość życia oceniano wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 oraz EQ-5D-3L, a uzyskane wyniki były ze sobą spójne.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- AE wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie modelu *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy* udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny, w związku z powyższym wszelkie ograniczenia powyższego modelu przekładają się na ograniczenia AE;
- Efektywność PEMBR modelowana na podstawie ekstrapolowanych wyników badania *KEYNOTE-010* może nie odzwierciedlać rzeczywistej efektywności leku uzyskanej w przypadku stosowania dłużej niż 2 lata (zgodnie z protokołem badania leczenie przerywano po 2 latach);
- Czas trwania leczenia PEMBR i DCT modelowano zgodnie z danymi z badania *KEYNOTE-010*. W przypadku PEMBR wyniki poddane zostały ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu. Zgodnie z protokołem badania część pacjentów kontynuowało terapię w momencie wystąpienia progresji choroby do momentu potwierdzenia progresji poprzez badanie obrazowe;
- Modelowanie efektywności PMX na podstawie wyznaczonych w AKL wnioskodawcy współczynników HR odniesionych do krzywych OS i PFS PEMBR może zniekształcać wyniki ze względu na możliwy brak spełnienia założenia o proporcjonalności hazardów dla PEMBR i PMX;
- Przeprowadzono porównanie pośrednie dla PEMBR i PMX dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo nie wykonania powyższego porównania w AKL wnioskodawcy;
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania *KEYNOTE-010*, co w związku z charakterem badania (eksperymentalne), może nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości;
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na pacjenta u każdego pacjenta, u którego wystąpiła progresja choroby. W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których w danym cyklu modelu wystąpiła progresja choroby. Powyższy odsetek oszacowano na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych

cyklach modelu. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

- W kosztach kwalifikacji do leczenia uwzględniono jedynie koszty różniące analizowane interwencje. W analizie podstawowej w ramieniu PEMBR uwzględnione zostały jedynie koszty wykonania testu PD-L1;
- Koszty monitorowania terapii PEMBR uznano za tożsame z kosztami monitorowania terapii PMX;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP), wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.

W analizie ekonomicznej w wariantcie podstawowym oszacowano wartość ICUR dla dożywnotnego horyzontu czasowego wynoszącego 20 lat. Niedrobnokomórkowy rak płuc jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych, a odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynosi 3% u pacjentów z zaawansowanym NDRP (Jassem 2015). Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii wynosi około 6-8 miesięcy”. W opinii analityków Agencji 20-letni horyzont analizy odzwierciedla zatem optymistyczny wariant przeżycia pacjentów z NDRP leczonych PEMBR, aczkolwiek na uwagę zasługuje fakt, że modelowana krzywa przeżycia chorych zbiega do zera już w okolicy 8-10 lat (po 10 latach przeżycie chorych w modelu jest na poziomie 1,8%). Tym samym w okresie kolejnych 10 lat modelu żyje mniej niż 2% chorych w ramieniu PEMBR. Jednocześnie krzywa przeżycia dla ramienia DCT i PMX wskazuje, że po 5 latach żyje odpowiednio 1 i 2% chorych. Tym samym dane te przybliżają oszacowania epidemiologiczne dla pacjentów z NDRP. Analitycy Agencji stwierdzili także, że w związku z tym skrócenie horyzontu analizy do 10 lat powoduje nieznaczną zmianę wartości ICUR na poziomie 3%.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących zmiennie częściej w grupie PEMBR niż DCT – niedoczynności i nadczynności tarczycy. Uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych spowoduje niewielki wzrost wydatków płatnika zarówno w grupie PEMBR, jak i DCT, gdyż niedoczynność tarczycy występuje odpowiednio u 8% i 1% chorych, natomiast nadczynność tarczycy u 7% i 1% chorych. W przypadku wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych należy uwzględnić następujące koszty: koszt wizyt ambulatoryjnych w celu przepisania leku (3 wizyty w ciągu roku), koszt monitorowania leczenia (badanie diagnostyczne mierzące poziom hormonu TSH) oraz koszt leków dodatkowych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna ocenianej interwencji została oszacowana na podstawie wyników badania KEYNOTE-010 porównującego PEMBR z DCT oraz przeglądu systematycznego porównującego DCT z PMX umożliwiające porównanie pośrednie PEMBR z PMX. W analizie klinicznej wykazano, iż w populacji pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% stosowanie PEMBR zarówno w porównaniu bezpośrednim z DCT jak i w porównaniu pośrednim z PMX wykazuje istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność PEMBR w porównaniu do PMX co wiąże się z dużą niepewnością dotyczącą interpretacji uzyskanych wyników porównania pośredniego. Wnioskowanie w analizie klinicznej dotyczące porównania PEMBR i DCT oparte jest tylko na jednym badaniu randomizowanym i stosunkowo niewielkiej populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną.

Przyjęte w AE dane kosztowe pochodziły z zarządzeń Prezesa NFZ oraz obwieszczenia MZ z dnia 29. czerwca 2016 r. Aktualne na dzień przygotowywania niniejszej AWA obwieszczenie MZ pochodzi z 25. października, aczkolwiek ceny poszczególnych leków nie uległy zmianie. Użyteczności stanów zdrowia wnioskodawca przyjął na podstawie wyników badania KEYNOTE-010 zgodnie z oryginalnym modelem NDRP. Wszystkie przedstawione dane zostały zaktualizowane do polskich norm w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (masy ciała i powierzchni masy ciała pacjenta) oraz użyteczności stanów zdrowia.

Powyższe dane wejściowe zaimplementowano do modelu w sposób prawidłowy.

Wątpliwości budzi uzasadnienie wyboru dożywnotnego horyzontu czasowego (20 lat) w analizie podstawowej ze względu na złe rokowanie u pacjentów z NDRP. Należy zwrócić uwagę, iż jest to założenie, które w największym stopniu wpływa na wyniki analizy (horyzont czasowy z badania *KEYNOTE-010* wynoszący 28 miesięcy został uwzględniony w analizie wrażliwości - patrz rozdz. 5.2.3). Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii wynosi około 6-8 miesięcy”. Z kolei w dokumencie NICE 2016, analiza ekonomiczna została przeprowadzona przez wnioskodawcę w 2-letnim horyzoncie czasowym, ze względu na treść wniosku (finansowanie preparatu Keytruda miałyby być finansowane tylko w przypadku gdy terapia zostaje zakończona po 2-letnim nieprzerwanym leczeniu oraz udokumentowanym brakiem progresji choroby), komisja stwierdziła, iż jest on odpowiedni. Natomiast w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2016) wnioskodawca wybrał 10-letni horyzont czasowy. W powyższym dokumencie również zwrócono uwagę, że jest to długi horyzont czasowy w porównaniu do czasu trwania badania klinicznego, a w wydanej rekomendacji refundacyjnej stwierdzono, iż leczenie powinno trwać do momentu udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie do 2 lat, w zależności, który czynnik wystąpi wcześniej.

W analizie wrażliwości krzywą PFS dla PEMBR modelowano przy pomocy funkcji log-logistycznej, jednego z bardziej optymistycznych wariantów, natomiast wydaje się, iż bardziej zasadny byłby wybór funkcji wykładniczej, która jest wariantem skrajnym dla krzywej PFS i o bardziej prawdopodobnym przebiegu.

W analizie podstawowej nie uwzględniono ograniczenia czasu trwania terapii PEMBR, z uwagi na brak takiego ograniczenia w projekcie programu lekowego oraz ChPL. Jednocześnie z uwagi na fakt, że czas trwania terapii modelowany za pomocą krzywej Weibulla szybko zbiegał do zera można przyjąć, że odsetek pacjentów stosujących PEMBR po upływie 2 lat był znikomy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji i walidację zewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w przedstawionym modelu.

W trakcie weryfikacji analitycy Agencji odnaleźli rekomendację CADTH 2016 oraz NICE 2016, zawierające ocenę analiz ekonomicznych. W pierwszym przypadku analizie podlegał model obejmujący populację pacjentów z zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii, podczas gdy w niniejszej analizie oceniane jest jedynie stosowanie wnioskowanej terapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. W ocenianej przez pCORD (Pan-Canadian Oncology Drug Review) analizie uwzględniono koszt badania ekspresji PD-L1, koszty leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i progresji choroby oraz koszt kolejnych linii leczenia. Komisja zwróciła uwagę, że niepewność dotycząca wartości użyteczności stanów zdrowia, ekstrapolacji przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ponad 10-letnim horyzoncie czasowym oraz czas trwania leczenia miały największy wpływ na wartość wskaźnika ICER. Komisja stwierdziła również, że mimo uzyskania lepszych efektów zdrowotnych w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, to jednak istnieje niewielka różnica pomiędzy otrzymanymi wartościami wskaźnika ICER dla poszczególnych subgrup.

W rekomendacji NICE 2016 analizie podlegał model obejmujący populację pacjentów z zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii. Komisja stwierdziła, iż przyjęta struktura modelu w analizie ekonomicznej jest prawidłowa, a założenie iż terapia miałaby być przerwana po dwóch latach jest słuszne. Zwrócono jednak uwagę, iż najwięcej niepewności wynika z braku pełnych danych dotyczących czasu trwania leczenia.

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

Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo, a wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-użyteczności jest uzasadniony. Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Keytruda finansowanego w ramach programu lekowego wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w porównaniu do komparatorów.

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na NDRP substancji leczniczej pembrolizumab wpływa korzystnie na poprawę jakości życia i pozwala na uzyskanie 0,81 roku życia w pełnym zdrowiu (wynik inkrementalny w jednostkach QALY) dla porównania z docetakselem oraz 0,79 roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania z pemetrekselem. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wynosi, zarówno dla porównania z DCT jaki i PMX ok. 430 tys. zł bez RSS oraz ok. 250 tys. zł z RSS. Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wyznaczone wartości progowe.

Największe wątpliwości budzi przyjęte przez wnioskodawcę założenie dotyczące dożywotnego horyzontu czasowego wynoszącego 20 lat, podczas gdy czas trwania badania włączonego do AKL wynosi 28 miesięcy. Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii wynosi około 6-8 miesięcy”. Z kolei zarówno w rekomendacji NICE 2016 jak i CADTH 2016 stwierdzono, iż przyjęcie horyzontu czasowego z badania *KEYNOTE-010* jest podejściem właściwym, aczkolwiek zwrócono uwagę na niepewność związaną z wyborem odpowiedniego horyzontu czasowego ze względu na wątpliwości dotyczące optymalnego czasu trwania leczenia. Nie uwzględniono także ograniczenia czasu trwania terapii PEMBR, z uwagi na brak takiego ograniczenia w projekcie programu lekowego oraz ChPL. Jednocześnie z uwagi na fakt, że czas trwania terapii modelowano za pomocą krzywej Weibulla szybko malejącą do zera można przyjąć, że odsetek pacjentów stosujących PEMBR po upływie 2 lat był znikomy. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż w przedstawionej analizie wrażliwości krzywą PFS dla PEMBR modelowano przy pomocy funkcji log-logistycznej, co stanowi optymistyczny wariant, natomiast bardziej zasadny byłby wybór funkcji wykładniczej, która jest wariantem skrajnym dla krzywej PFS i o bardziej prawdopodobnym przebiegu.

W związku z przeprowadzoną w 2016 r. w Agencji oceną niwolumabu (Opdivo) w zbliżonym wskazaniu co aktualnie oceniane, analitycy Agencji postanowili przedstawić porównanie kosztów stosowania terapii PEMBR i niwolumabu oraz komparatora – DCT.

W analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Opdivo zastosowano podobną metodykę jak w analizie ekonomicznej dla pembrolizumabu, tj. wykonano analizę kosztów-użyteczności, uwzględniono 20-letni horyzont czasowy a jako komparator wybrano docetaksel. Model uwzględniał trzy stany (stan bez progresji choroby, progresję choroby oraz zgon), uwzględniono podobne koszty, a wartości użyteczności oceniane były przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W AE dla Opdivo QALY dla docetakselu oszacowano na poziomie [czarna klatka], natomiast w AE dla pembrolizumabu przyjęto wartość [niebieska klatka], a rozbieżność ta może wynikać z niewielkich różnic między przyjętymi wartościami użyteczności stanów zdrowia, które w przypadku leku Opdivo pochodziły z badania *CheckMate 017*, natomiast dla leku Keytruda z badania *KEYNOTE-010*. Zwrócono uwagę na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z analizy ze względu na ekstrapolację danych z okresu trwania badania włączonego do AKL na dożywotni horyzont czasowy (20-letni), co także zostało wykonane przez wnioskodawcę w przypadku pembrolizumabu. W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości z uwzględnionym krótszym horyzontem czasowym (10 lat) dla niwolumabu nastąpił wzrost wskaźnika ICUR o 16%, co również wykazano w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla leku Keytruda (przy skróceniu horyzontu czasowego do 28 miesięcy nastąpił wzrost ICUR o ok. 108%).

Tabela 54. Koszty leków – porównanie PEMBR vs niwolumab

Interwencja	Opcja analizy	Cena za mg substancji [zł]	Koszt 6 tygodniowej terapii [zł]
PEMBR	bez RSS	[niebieska klatka]	[niebieska klatka]
	z RSS	[niebieska klatka]	[niebieska klatka]
NIWOLUMAB	bez RSS	[czarna klatka]	[czarna klatka]
	z RSS	[czarna klatka]	[czarna klatka]

* Uwzględniono 6-tygodniowy koszt terapii, co podyktowane było schematem dawkowania pembrolizumabu i niwolumabu – odpowiednio co 3 i 2 tygodnie.

Koszt 6-tygodniowej terapii pembrolizumabem jest wyższy od kosztów terapii niwolumabem w wariacie bez RSS, natomiast w wariacie z RSS koszt ten jest niższy (przedstawiono w tabeli powyżej).

Tabela 55 Wyniki analizy ekonomicznej - porównanie PEMBR vs NIVO

Koszty	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PEMBR	NIVO	PEMBR	NIVO
Koszt leczenia z RSS [zł]	■	■	■	■
Koszt leczenia bez RSS [zł]	■	■	■	■
ICUR	PEMBR vs DCT	NIVO vs DCT	PEMBR vs DCT	NIVO vs DCT
z RSS [zł/QALY]	256 069	300 984	256 026	301 530
bez RSS [zł/QALY]	438 517	358 269	438 474	358 815

Zgodnie z przedstawionymi wynikami w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Opdivo, oszacowany ICUR (NIVO vs DCT) jest wyższy o ok. 80 tys. zł niż dla porównania PEMBR vs DCT (analiza ekonomiczna dla Keytrudy) w wariacie bez RSS, natomiast z uwzględnionym RSS oszacowany ICUR jest niższy o ok. 45 tys. zł zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Różnice wynikają z zaproponowanych przez wnioskodawców RSS.

W przedłożonej AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące niezgodności względem aktualnych wytycznych HTA Agencji z sierpnia 2016 r.:

- w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych nie przeszukano Biblioteki Cochrane. Analitycy Agencji dnia 20.12.2016 r. przeprowadzili przegląd systematyczny w wyżej wymienionej bazie danych z użyciem słów kluczowych m.in. „costs and cost analysis” oraz „pembrolizumab”. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych, z którymi można byłoby porównać otrzymane wyniki.

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 wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na niewielkie różnice w wynikach, poniżej zostały przedstawione tylko wyniki z perspektywy NFZ.

Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 10 miesięcy, począwszy od 1 marca 2017 roku.

W analizie założono, że preparat Keytruda będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stoper III B lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Keytruda nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Keytruda będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca począwszy od 1 marca 2017 roku.

Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Keytruda w terapii zaawansowanego NDRP, jego sprzedaż w tym wskazaniu będzie utrzymywać się na poziomie zerowym, a w populacji docelowej u około 49% pacjentów stosowany będzie docetaksel i pemetreksed (na podstawie Gregorc 2014 gdzie pozostali pacjenci stosowali inne rodzaje terapii. W analizie nie uwzględniono innych rodzajów leczenia).

Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji w populacji docelowej z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji.

Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów i średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi odpowiednio 65 kg / 1,68 m² (na podstawie analizy weryfikacyjnej dla Opdivo).

Dawkowanie dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie ze schematem opisanym we wnioskowanym projekcie programu lekowego. Z kolei dawkowanie dla pemetreksedu przyjęto zgodnie z aktualnie obowiązującym schematem dawkowania leków w drugiej linii leczenia w programie lekowym: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, a dla docetakselu refundowanego w ramach chemioterapii na podstawie informacji zamieszczonych w ChPL.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka (RSS).

Obecnie preparat Keytruda refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab. Ponieważ w grupie tej refundowane jest to samo opakowanie, którego dotyczy niniejsza analiza, stąd kwalifikuje się ono do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. Zatem w analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama. Ponieważ w ramach grupy refundowane będzie tylko jedno opakowanie, zatem ono będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością (podkreślone zostały wartości użyte w analizie podstawowej):

- parametry populacyjne:
 - wariant A: odsetek pacjentów z NDRP wśród raka płuc (85% i 80%);
 - wariant B: odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB/IV (60%, 70%, 80%);
 - wariant C: odsetek pacjentów leczonych w I i II linii (Linia I: 80,0%, Linia II: 34,8% lub Linia I: 77,3%, Linia II: 35,6% lub Linia I: 71,4%, Linia II: 52,0%);
 - wariant D: odsetek pacjentów o stopniu sprawności wg kryteriów ECOG 0-1: 84,0%; 65,0%; 93,9%;
 - wariant E: odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1: 47,1%; 100,0%;
 - wariant F: odsetek pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1: 28,5%; 23,2%;
- wariant G: dynamika włączania pacjentów do terapii: równomiernie w każdym roku, co tydzień; na początku każdego roku;
- wariant H: efektywność interwencji⁷: wariant podstawowy, minimalny, maksymalny;
- wariant I: koszt podania leków: hospitalizacja w trybie jednodniowym, przyjęcie w trybie ambulatoryjnym;
- wariant J: koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem: test PD-L1, test PD-L1 + pozytonowa tomografia emisyjna;
- wariant K: tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem: taki jak w programie lekowym dla pemetreksedu, taki jak w programie lekowym dla pemetreksedu + pozytonowa tomografia emisyjna, średnia z programów lekowych dot. NDRP;
- wariant L: koszt i długość leczenia po progresji w kolejnej linii: badanie KN010, AE Opdivo;
- wariant M: masa ciała pacjentów: 65 kg, 55 kg, 72,81 kg;
- wariant N: powierzchnia ciała pacjentów: 1,68 m², 1,60 m², 1,86 m²;
- wariant O: udziały docetakselu i pemetreksedu w scenariuszu istniejącym: docetaksel: 57,4%, pemetreksed: 42,6%; docetaksel: 45,1%, pemetreksed: 54,9%; docetaksel: 52,2%, pemetreksed: 47,8%.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w latach 2017–2019 oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezionych danych epidemiologicznych. Nie odnaleziono informacji na temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 i założono, iż odsetek wykonywania badań oceny ekspresji PD-L1 będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Wartości dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1>50% przyjęto na podstawie publikacji *Herbst 2016*.

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie zaawansowanego NDRP rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych tygodniach, tzn. że w danym roku co tydzień leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim tygodniu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,

⁷ Uwzględniająca prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz śmierć w kolejnych tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii danym preparatem (pembrolizumab, docetaksel, pemetreksed)

- koszty leków dodatkowych,
- kwalifikacja do leczenia (koszt testu PD-L1)
- monitorowanie terapii i progresja choroby,
- leczenie kolejnej linii,
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono kosztów innych testów diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do terapii.

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych (docetaksel i pemetreksed) oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 05.2015 – 04.2016. W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty docetakselu i pemetreksedu przyjęto na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. W opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych jednostek leków.

Oszacowano koszt 3-tygodniowej terapii dla średniej masy ciała pacjenta wynoszącej 65 kg – z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS, który wyniósł odpowiednio [redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	III-XII.2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	336	406	408
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	769*	950*	978*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	336	406	408

*pembrolizumab stosowany w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych

Wydatki płatnika publicznego

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 35,0 mln zł, 93,0 mln zł i 119,7 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Keytruda. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	III-XII.2017	2018	2019	III-XII.2017	2018	2019
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	III-XII.2017	2018	2019	III-XII.2017	2018	2019
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	35,03	93,04	119,66			

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. 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	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem.
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	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku, jednakże od dnia 25 października 2016 r. dostępne jest nowe Obwieszczenie MZ, które nie wprowadza zmian odnośnie kosztów uwzględnionych w analizie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Na podstawie przekazanych przez NFZ danych nie jest możliwe oszacowanie wielkości populacji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży (wystarczająca ilość opakowań).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Założono, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie, jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR. W

wyniku przeszukania zasobów Internetu, a w szczególności danych publikowanych przez NFZ, nie odnaleziono informacji na ten temat odsetka wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1.

- Rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych docetaksemem oraz pemetreksemem został oszacowany na podstawie danych z trzech badań: dwóch przeprowadzonych we Włoszech oraz jednego przeprowadzonego w USA, z uwagi na brak danych polskich.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień.
- W analizie u części pacjentów może nastąpić podwójne naliczanie kosztów leczenia (w progresji) oraz kosztów monitorowania choroby. Wynika to z trudności dokładnego określenia czasu przejścia pacjenta w stan progresji. Ograniczenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, ze względu na stosunkowo niskie koszty progresji.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawiania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia oraz kosztów: kwalifikacja do leczenia, monitorowanie terapii i progresja choroby, leczenie w kolejnej linii i leczenie zdarzeń niepożądanych. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

Ograniczenia BIA według analityków AOTMiT

Od 25 października 2016 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które wprowadza jedynie nieznaczne zmiany w zakresie niektórych spośród uwzględnionych w analizie leków, dlatego też odstąpiono od aktualizacji wyników.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono jedynie docetaksel i pemetrekse, nie uwzględniono innych leków stosowanych w NDRP.

Przedstawiony model prawdopodobnie uwzględnia wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 tylko w populacji pacjentów stosujących później PEMBR. Nie uwzględniono faktu, iż zgodnie z założeniami test powinien być wykonany w populacji pacjentów, która się kwalifikuje do leczenia (z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, o stopniu sprawności 0-1 wg ECOG), tj. od 1 180 do 1 431 osób w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy (str. 27 BIA). Uwzględnienie wykonania testu u tych osób (pomimo tego iż nie zostaną ostatecznie włączeni do programu z uwagi na niespełnienie kryterium obecności ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$) spowoduje wzrost kosztów po stronie PEMBR o około 0,5 mln PLN.

Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji w populacji docelowej z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu., jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji – jest to założenie mało realne, aczkolwiek konserwatywne.

Według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosi od 336 do 408 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów (1 000 do 1 500 pacjentów).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Zgodnie z przedłożoną AWB wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analiz wrażliwości ma: założenie dot. wykonywania testu PD-L1 u 100% pacjentów (wzrost kosztów inkrementalnych związanych z uwzględnieniem kosztu testu o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS) oraz włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku (wszystkich) (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 68%, 19% i 8% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem/bez RSS).

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości wpływu na budżet, wariant z RSS: warianty mające największy wpływ na wyniki inkrementalne

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		III-XII.2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			
Wariant C2: % pacjentów leczonych w I i II linii: I: 71,4% II: 52,0%	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		III-XII.2017	2018	2019
Wariant D1: % pacjentów z ECOG 0-1- 65,0%	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			
Wariant E1: % pacjentów, u których wykonuje się test PD-L1-100,0% w populacji docelowej	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			
Wariant F1: Potwierdzona ekspresja PD-L1 (>=50%) - 23,2%	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			
Wariant G1: Włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku	35,65 mln zł			
	33,08 mln zł			

Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (spadek/wzrost wydatków na poziomie max 23-33%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków inkrementalnych płatnika o około [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w przypadku refundacji preparatu Keytruda przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ok. 35,0 mln zł, 93,0 mln zł i 119,7 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Warianty analizy wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki ma: założenie dot. wykonywania testu PD-L1 u 100% pacjentów w populacji docelowej (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem/bez RSS) oraz włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 68%, 19% i 8% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem/bez RSS).

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa to od 1 000 do 1 500 pacjentów. Z kolei według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem w NDRP wynosi od 336 do 408 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów.

Kolejna niepewność dotyczy odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywano test PD-L1, testowanego w ramach analizy wrażliwości. Trudno ocenić poprawność założeń wnioskodawcy w tym zakresie, należy natomiast podkreślić, że wyniki analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wykonywanie testu u 100% pacjentów wskazuje na wzrost kosztów inkrementalnych związanych z kosztem wykonania testu o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ w porównaniu do wyników analizy podstawowej, gdzie przyjęto, iż odsetek ten wynosi 47,05% (analogicznie jak w przypadku testów na obecność mutacji EGFR). Jednocześnie należy podkreślić, że wnioskodawca przyjął, iż we wszystkich wariantach analizy wrażliwości obliczano prognozowane wydatki płatnika zakładając, iż jeden parametr podlega zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmują wartości uwzględnione w analizie podstawowej. Stąd założenie o wykonywaniu testu u 100% pacjentów w populacji docelowej nie uwzględnia ewentualnego wyższego wykrycia odsetka pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1.

Dodatkowo przedstawiony model prawdopodobnie uwzględnia wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 tylko w populacji pacjentów stosujących później PEMBR. Nie uwzględniono faktu, iż zgodnie z założeniami test

powinien być wykonany w populacji pacjentów, która się kwalifikuje do leczenia (z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, o stopniu sprawności 0-1 wg ECOG), tj. od 1 180 do 1 431 osób w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy (str. 27 BIA). Uwzględnienie wykonania testu u tych osób (pomimo tego iż nie zostaną ostatecznie włączeni do programu z uwagi na niespełnienie kryterium obecności ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$) spowoduje wzrost kosztów po stronie PEMBR o około 0,5 mln PLN.

Ze względu na prowadzony niedawno w Agencji proces weryfikacji wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych, analitycy Agencji postanowili porównać przedstawioną przez wnioskodawców analizę wpływu na budżet z analizą dla preparatu Keytruda.

Populację uwzględnioną w analizie wpływu na budżet dla leku Opdivo oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz konsensusu ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Stwierdzono, iż liczba chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem wyniesie od 762 w pierwszym roku refundacji do 769 osób w trzecim roku refundacji. W analizie dla leku Keytruda ta sama populacja została oszacowana na poziomie 336 pacjentów w roku pierwszym i 408 w trzecim roku. Różnice w prognozowanej liczbie pacjentów wynikają z uwzględnienia w analizie dla Keytrudy wystąpienia ekspresji PD-L1 $> 50\%$ a także z faktu, iż w przypadku Opdivo uwzględniono pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP bez zawężenia do obecności ekspresji PD-L1. Należy także podkreślić, iż pomimo tego samego mechanizmu działania, program lekowy dla Opdivo nie uwzględnia kryterium ekspresji PD-L1 tym samym nie zawężając populacji docelowej pacjentów. Z kolei program lekowy dla Keytrudy zawęża populację do pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ a także do zaawansowania klinicznego w stopniu IIB lub IV.

Z perspektywy NFZ oszacowane wydatki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Opdivo wyniosły: 74,3 mln zł w I roku, 140,6 mln zł w II roku i 175,7 mln zł w III roku refundacji i były znacznie wyższe niż dla Keytrudy. Różnice wynikają głównie z faktu, że w przypadku leku Opdivo prognozowana docelowa populacja pacjentów jest prawie dwukrotnie większa niż w przypadku Keytrudy.

Z kolei przy uwzględnieniu RSS dla analizy z perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego o ok

[REDAKOWANE]. Tutaj różnice w wydatkach inkrementalnych wynikają zarówno z różnej liczby pacjentów populacji docelowej a także z zaproponowanych przez wnioskodawców RSS.

Nie odnotowano innych różnic pomiędzy analizami wpływu na budżet dla preparatów Opdivo i Keytruda, założenia obu analiz są podobne.

W ramach oceny zgodności z wytycznymi HTA 2016 zidentyfikowano następujące niezgodności analizy wpływu na budżet wnioskodawcy:

- nie testowano różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem pembrolizumabu w ramach programu lekowego stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych w następujących grupach limitowych:

- 1082.0 Trastuzumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1035.0 Rituximabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1116.0 Natalizumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1073.0 Palivizumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 31.1 Inne leki kardiologiczne – iwabradyna (część A wykazu leków refundowanych),
- 242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina (część A wykazu leków refundowanych),
- 201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (część A wykazu leków refundowanych).

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata 9 miesięcy). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 60. Oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych

Lista	Substancja	Opakowanie	Dawka	Horyzont czasowy		
				2017	2018	2019
Wydatki inkrementalne						
B	Trastuzumabum	1 fiol. a 15 ml	150 mg	-43,01 mln zł	-55,34 mln zł	-60,88 mln zł
B	Trastuzumabum	1 fiol.	600 mg	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
B, C	Rituximabum	2 fiol. a 10 ml	100 mg	-2,65 mln zł	-3,36 mln zł	-3,56 mln zł
B, C	Rituximabum	1 fiol. a 50 ml	500 mg	-8,80 mln zł	-11,41 mln zł	-12,32 mln zł
B, C	Rituximabum	1 fiol.po 11,7 ml	1400 mg	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
B	Natalizumabum	1 fiolka	300 mg	-1,11 mln zł	-1,46 mln zł	-1,58 mln zł
B	Palivizumabum	1 fiol. (+ rozp. 1 ml)	50 mg	-0,94 mln zł	-1,07 mln zł	-1,01 mln zł
B	Palivizumabum	1 fiol. (+ rozp. 1 ml)	100 mg	-3,31 mln zł	-3,98 mln zł	-3,98 mln zł
A	Ivabradinum	56 tabl.	7,5 mg	-1,26 mln zł	-1,57 mln zł	-1,62 mln zł
A	Ivabradinum	56 tabl.	5 mg	-3,65 mln zł	-4,53 mln zł	-4,65 mln zł
A	Pregabalinum	56 szt. (4 blistr. po 14)	150 mg	-0,02 mln zł	-0,02 mln zł	-0,02 mln zł
A	Pregabalinum	14 szt.	150 mg	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
A	Pregabalinum	56 szt. (4 blistr. po 14)	75 mg	-0,01 mln zł	-0,01 mln zł	-0,01 mln zł
A	Pregabalinum	14 szt.	75 mg	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
A	Glycopyrronii bromidum	30 kaps.	44 µg	-3,28 mln zł	-4,27 mln zł	-4,55 mln zł
A	Tiotropii bromidum	30 kaps. (blist.)	18 µg	-13,71 mln zł	-16,42 mln zł	-16,40 mln zł

Lista	Substancja	Opakowanie	Dawka	Horyzont czasowy		
				2017	2018	2019
A	Tiotropii bromidum	30 kaps. (blist. + Handihaler)	18 µg	-1,57 mln zł	-1,88 mln zł	-1,88 mln zł
A	Tiotropii bromidum	30 dawek	2,5 µg	-1,34 mln zł	-1,77 mln zł	-1,91 mln zł
A	Umeclidinii bromidum	30 daw.	55 µg	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
RAZEM				-84,66 mln zł	-107,08 mln zł	-114,36 mln zł

W wyniku obniżenia limitu finansowania w przedstawionych powyżej grupach limitowych spowodowanego wprowadzeniem do refundacji odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, oszacowano oszczędności dla NFZ w wysokości: 84,66 mln zł w okresie marzec 2017–grudzień 2017 roku, 107,08 mln zł w 2018 roku oraz 114,36 mln zł w 2019 roku.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy, całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem produktu leczniczego Keytruda wyniosą około [redacted]

Tabela 61. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategorie kosztowe		2017 (marzec-grudzień)	2018	2019
Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet (z uwzględnieniem RSS)	Leki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Docetaksel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pemetreksed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leki dodatkowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Kwalifikacja do leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Monitorowanie i progresja choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie kolejnej linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Opieka terminalna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności wynikające ze wskazanych źródeł oszczędności		84,66 mln zł	107,08 mln zł	114,36 mln zł
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności		[redacted]	[redacted]	[redacted]

Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Keytruda mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to ok. [redacted]

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Keytruda finansowanego w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji

wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych. Brak jest jednak rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną w wprowadzone na rynek w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla poszczególnych, wymienionych w AR preparatów oryginalnych upłynął już w 2013, 2014 i 2015 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów przedłożonego programu lekowego. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego R. Kieszki *zapropozowany program lekowy nie odbiega od poprzednich zatwierdzonych programów lekowych poza uwzględnieniem chorób autoimmunologicznych jako wykluczających z programu i poza zaleceniem monitorowania bezpieczeństwa z zakresie określonych parametrów badań laboratoryjnych.*

Leczenie \geq II linii zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” Do stosowania pemetreksedu (w drugiej linii leczenia) kwalifikowani są dorośli pacjenci z nowotworem w stopniu zaawansowania IIIB (za wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii) lub IV o typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych, u których stosowano wielolekową CTH z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny). U pacjentów niezbędne jest wykazanie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej CTH (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia. Dodatkowym kryterium kwalifikacji jest nieobecność zdarzeń niepożądanych po wcześniejszej CTH z wyjątkiem wyłysienia. Natomiast w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego w przypadku zastosowania erlotynibu oraz gefitynibu w II linii leczenia NDRP również znajdują się m.in. wymagania dot. wcześniejszego stosowania CTH opartej na pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 r.ż. – wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny) oraz progresji choroby po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia CTH. Istotnym kryterium w przypadku stosowania powyższych leków jest także wykazanie aktywującej mutacji w genie EGFR.

Kluczową różnicą w zapisach programów lekowych dotyczących pembrolizumabu i obecnie obowiązującego dla pemetreksedu jest rozbieżność w kryteriach kwalifikacji do leczenia w programie. W przypadku PEMBR konieczne jest potwierdzenie obecności ekspresji PD-L1 za pomocą metody immunohistochemicznej (wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% i więcej), a także niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wynika to bezpośrednio z mechanizmu działania leku. Warunkiem udziału w programie jest także zaawansowanie choroby w stopniu IIIB lub IV.

Z kolei w zapisach programu lekowego dotyczącego niwolumabu w kryteriach kwalifikacji nie ma konieczności potwierdzenia obecności ekspresji PD-L1, mimo iż jest to lek który zgodnie z ChPL, ma taki sam mechanizm działania jak pembrolizumab. Istnieje natomiast zapis w kryteriach kwalifikacji, iż konieczne jest rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie raka płaskonabłonkowego. Powyższe różnice wynikają z odmiennych wskazań, w jakim miałyby być finansowane pembrolizumab i niwolumab, a także z różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do przeprowadzonych badań klinicznych (stopień zaawansowania oraz obecność ekspresji PD-L1). W przypadku niwolumabu było to badanie *CheckMate 017*, w którym brali udział chorzy w wieku \geq 18 lat z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, natomiast w przypadku pembrolizumabu badanie *KEYNOTE-010*, do którego kwalifikowani byli pacjenci w wieku \geq 18 lat z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV z ekspresją PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych. W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych warunkiem do stosowania pembrolizumabu jest potwierdzenie ekspresji PD-L1, jednak bez ograniczeń odnośnie stopnia tej ekspresji.

W przedstawionym programie lekowym dla pembrolizumabu czas leczenia trwa do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, tj. wystąpienie progresji choroby, pogorszenie jakości życia pacjenta, nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność, nieakceptowalna nadwrażliwość na lek, rezygnacja pacjenta lub ciąży. W toku prac nad niniejszą AWA odnaleziono dwie rekomendacje NICE 2016 oraz CADTH 2016, w których określenie czasu trwania leczenia częściowo pokrywało się z powyżej wymienionymi w zakresie wystąpienia progresji choroby oraz nieakceptowalnej toksyczności, aczkolwiek z zastrzeżeniem maksymalnego czasu trwania leczenia do dwóch lat, w zależności od tego, który czynnik pojawi się pierwszy. Założenie to wynika z czasu trwania badania *KEYNOTE-010* (28 miesięcy) oraz braku danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia. W rekomendacjach powołano się także na informację przekazane przez podmiot odpowiedzialny, iż żaden pacjent nie kontynuował leczenia po upływie dwóch lat, w związku z powyższym należałoby rozważyć wprowadzenie takiego ograniczenia w proponowanym programie lekowym.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż we wniosku refundacyjnym złożonym przez wnioskodawcę podano informację, iż w krajach refundujących pembrolizumab wskazanie do stosowania jest zgodne z ChPL, a więc bez ograniczenia ekspresji PD-L1 \geq 50%.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, należałoby rozważyć zmiany w programie lekowym obejmujące czas trwania leczenia ograniczony do dwóch lat.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 9.12.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu stosowanego leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:

- Australia:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.pbs.gov.au>;
 - Medical Services Advisory Committee (MSAC), <http://www.msac.gov.au>;
- Francja:
 - Haute Autorité de Santé (HAS), <http://www.has-sante.fr/>;
- Kanada:
 - Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care, <http://www.health.gov.on.ca/en>;
 - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH), <https://www.cadth.ca/>;
- Nowa Zelandia:
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz>;
- Wielka Brytania:
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
 - Department of Health, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>;
 - Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group (GMMM–NTS), <http://gmmmg.nhs.uk/>;
 - Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRACK), <http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/mtrack/>;
 - NHS - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland, <http://www.ncpe.ie>;
- Holandia:
 - Zorginstituut Nederland (ZN), <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy:
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – <https://www.g-ba.de/>
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda i pembrolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację pozytywną warunkową i dwie rekomendacje negatywne. W 2016 r. NICE wydał rekomendację pozytywną podkreślając znaczący wpływ leku na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, aczkolwiek z zastrzeżeniem obniżenia ceny leku oraz zakończenia terapii po upływie dwóch lat leczenia. pCORD (ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review*) w 2016 roku wydało rekomendację pozytywną warunkową uzależnioną od osiągnięcia akceptowalnego poziomu stosunku kosztów do efektywności leczenia. Finansowanie produktu leczniczego Keytruda powinno dotyczyć pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$, którzy są w ogólnym dobrym stanie zdrowia. Leczenie należy kontynuować przez okres maksymalnie dwóch lat. Natomiast AWMSG (Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych, ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) i ZN (Holenderski Instytut Kosmetyczny, *Zorginstituut Nederland*) wydały w 2016 roku rekomendacje negatywne. ZN uargumentowało swoją decyzję zbyt wysoką ceną produktu leczniczego Keytruda jak również paliatywnym charakterem tego leczenia. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 62. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2016 (Walia)	Leczenie zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii.	Rekomendacja negatywna dla finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> AWMSG wydało negatywną rekomendację powołując się na opinię NICE.
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Leczenie zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii.	Rekomendacja pozytywna dla finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja wydała pozytywną opinię refundacyjną ze względu na istotny wpływ leku na wydłużenie przeżycia chorych, ale tylko w przypadku gdy leczenie zostanie przerwane po dwóch latach wraz z udokumentowanym brakiem progresji choroby, a także pod warunkiem obniżenia ceny leku.
pCORD (CADTH) 2016 (Kanada)	Leczenie zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii.	Rekomendacja pozytywna warunkowa dla finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja ekspertów pERC przyznała rekomendację pozytywną warunkową, uzależnioną od osiągnięcia akceptowalnego poziomu stosunku kosztów do efektywności leczenia produktem Keytruda. Finansowanie produktu leczniczego Keytruda powinno dotyczyć pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$, którzy są w ogólnym dobrym stanie zdrowia. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby, bądź do wystąpienia objawów zwiększonej toksyczności, maksymalnie do dwóch lat.
ZN 2016 (Holandia)	Leczenie zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii.	Rekomendacja negatywna dla finansowania pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego miejscowo bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Keytruda nie powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na zbyt wysoką cenę. Ponadto terapia ta została uznana jedynie za leczenie paliatywne.

AWMSG (Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych, ang. *All Wales Medicines Strategy Group*), **NICE** (*The National Institute for Health and Care Excellence*), **pCORD** (ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review*), **PD-L1** – ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed cell death-1*), **pERC** – komisja ekspertów z kanadyjskiej Agencji HTA, **ZN** (Holenderski Instytut Kosmetyczny, *Zorginstituut Nederland*)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 63. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Bułgaria	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Chorwacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Dania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Finlandia	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Francja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Grecja	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Holandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Niemcy	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Rumunia	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Słowacja	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Słowenia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny	Nie dotyczy – produkt niedostępny
Wielka Brytania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Keytruda jest obecnie refundowany w czterech krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austrii, Finlandii, Grecji oraz w Niemczech. W pozostałych krajach wnioskowany produkt leczniczy nie jest refundowany. Spośród 7 krajów o PKB zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry), wnioskowana technologia medyczna jest dostępna i refundowana jedynie w Grecji. We wszystkich krajach finansujących produkt leczniczy Keytruda ze środków

publicznych refundacja wynosi 100% i jest zgodna ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W żadnym z powyższych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 64. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr n. med. Robert Kieszko, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc, Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie		
<p>„Pembrolizumab jest drugim po nivolumabie lekiem immunoterapeutycznym zarejestrowanym w Europie do leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc. Rejestracja została oparta na wynikach badań KEYNOTE-010, w którym wykazano wydłużenie OS w stosunku do leczenia docetaxelem (14,9 miesiąca vs 8,2 miesiąca) i wykazano podwyższenie ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia docetaxelem (ORR 30% vs 8%).”</p>	Brak danych	<p>„Rak płuca należy do najbardziej rozpowszechnionych nowotworów na świecie. Rak płuca należy do najbardziej agresywnych i opornych na leczenie nowotworów. Dotychczasowe leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego (NDRP) płaskonabłonkowego raka płuca miało charakter paliatywny. Pembrolizumab daje szansę dla znacznej części pacjentów z zaawansowanym rakiem na przejście w długotrwałą fazę przewlekłą czyli częściową remisję/stabilizację wg kryteriów RECIST, czego nigdy na tak długo nie udawało się osiągnąć leczeniem chemioterapią drugiego rzutu. Ponadto lek ten charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa – powoduje istotnie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w porównaniu do chemioterapii.”</p>
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii		
<p>„Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnej platyny jest uzasadnione na podstawie wyników badania KEYNOTE-010 (Herbst i wsp. Lancet 2016; 387: 1540-1550). Wspomniane badanie zakładało porównanie na zasadzie doboru losowego pembrolizumabu stosowanego w dawkach 2 mg/kg lub 10 mg/kg i docetakselu (rytm stosowania wszystkich leków co 3 tygodnie) u chorych na NDRP (wszystkie typy histologiczne) z ekspresją PD-L1 w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia. Głównymi celami badania było wykazanie znamiennej różnicy na korzyść pembrolizumabu pod względem w zakresie czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby.</p> <p>W ogólnej populacji chorych stwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego w przypadku pembrolizumabu stosowanego w obu dawkach (2 mg/kg i 10 mg/kg) w porównaniu do docetakselu (mediana wynosiła – odpowiednio – 10,4 miesiąca i 12,7 miesiąca oraz 8,5 miesiąca, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o – odpowiednio – 29% i 39% po zastosowaniu pembrolizumabu w dawkach 2 i 10 mg/kg). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby – w ogólnej populacji chorych – były bardzo podobne dla pembrolizumabu (2 mg/kg – 3,9 miesiąca, 10 mg/kg – 4,0 miesiąca) i dla docetakselu (4,0 miesiąca). Leczenie pembrolizumabem – stosowanym w obu dawkach – było lepiej tolerowane (częstość niepożądanych działań w stopniach 3-5. – odpowiednio – 13% dla dawki 2 mg/kg i 16% dla dawki 10 mg/kg wobec 35% dla docetakselu).</p> <p>W populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych stwierdzono większe – znamienne – różnice w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (pembrolizumab 2 mg/kg i 10</p>	„Nie dotyczy – finansowanie jest uzasadnione.”	<p>„Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego NDRP (wszystkie typy histologiczne – rak płaskonabłonkowy i nie-płaskonabłonkowy) z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności i obecnością zmian możliwych do oceny, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnej platyny jest uzasadnione w przypadku obecności ekspresji PD-L1 przynajmniej w 50% komórek nowotworowych.”</p>

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><i>mg/kg – odpowiednio – 14,9 i 17,3 miesiąca) wobec docetakselu (8,2 miesiąca), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o – odpowiednio – 46% i 50%. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych stwierdzono również znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio – 5,0 i 5,2 miesiąca dla pembrolizumabu w dawkach 2 mg/kg i 10 mg/kg wobec 4,1 miesiąca dla docetakselu).”</i></p>		

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie uzyskano opinii dopuszczonych do analizy ze względu na konflikt interesów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.10.2016, znak PLA.4600.530.2016.PB (data wpływu do AOTMiT 27.10.2016), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.

W AOTMiT w 2016 r. oceniano produkt leczniczy Opdivo (niwolumab), który posiada ten sam mechanizm działania co pembrolizumab, we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo z uwagi na brak efektywności kosztowej wynikającej z leczenia niwolumabem oraz duże obciążenie płatnika publicznego, zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS jak i w wariantcie bez jego uwzględnienia.

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Główną przyczyną płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwałe nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparatory przyjęto substancje aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu: docetaksel (DCT) oraz pemetreksed (PMX). W ocenie analityków Agencji wybór tych komparatorów jest zasadny. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce (zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi) oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego. Leki te są również refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Preparatem o tym samym mechanizmie działania co pembrolizumab jest niwolumab, aktualnie nierefundowany w Polsce. Z uwagi na zbliżone wskazanie i ten sam mechanizm działania analitycy Agencji zdecydowali również o przedstawieniu informacji z analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo, umożliwiające porównanie obu technologii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie *KEYNOTE-010* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dawce 2 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. ze standardowym leczeniem docetakselem u pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oraz 4 badania porównujące pemetreksed z docetakselem (*Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014*), które umożliwiły analizę pośrednią PEMBR vs PMX. Interpretując uzyskane w AKL wnioskodawcy wyniki należy mieć na uwadze, że populacja w głównym badaniu

KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) wykorzystanym do bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa interwencji PEMBR oraz DCT obejmowała zarówno pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS $\geq 1\%$), jak i wyodrębnioną subpopulację pacjentów charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$). W analizie skuteczności (analiza weryfikacyjna Agencji) uwzględniono wyniki wyłącznie dotyczące populacji docelowej (tj. 139 pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$), a więc wnioskowanie z analizy oparte jest na jednym badaniu RCT, w którym właściwa populacja liczyła zaledwie 139 pacjentów. Jest to jedno z ograniczeń mających najistotniejszy wpływ na wiarygodność zewnętrzną badania.

W porównaniach zawartych w AKL wnioskodawcy wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów stosujących PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) terapia PEMBR przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu o 46% (porównanie bezpośrednie z DCT): 14,9 mies. vs 8,2 mies. oraz o 45% (w porównaniu pośrednim z PMX): 14,9 mies. vs 8,3 mies., jak i czasu wolnego od progresji choroby (w porównaniu bezpośrednim: 5,0 mies. vs 4,1 mies.; w porównaniu pośrednim: 5 mies. vs. 2,9 mies). Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach dla porównania bezpośredniego (dla OS i PFS) zachodzą na siebie.

Odnosnie oceny jakości życia, stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT spowodowało mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były znikome (wynosiły zaledwie 0,2 i 0,5 pkt). Również w skali objawowej DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych aspektów. PEMBR natomiast przyczynił się do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) w zakresie odczuwanego zmęczenia. Nie podano istotności statystycznej przedstawionych wyników. Nie przeprowadzono oceny jakości życia w porównaniu pośrednim z uwagi na różnice w raportowaniu wyników. Odsetek osób w grupie PEMBR, u których wystąpiła ogólna (częściowa) odpowiedź na leczenie w porównaniu bezpośrednim był o 22% wyższy niż w grupie DCT (30% vs 8%) i o 21% wyższy niż w grupie PMX (30% vs 9%). Wyniki były istotne statystycznie. U żadnego pacjenta w obu grupach nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie w porównaniu bezpośrednim, z kolei przy porównaniu pośrednim całkowita odpowiedź na leczenie w grupie PEMBR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, natomiast wśród leczonych PMX zareportowano dwa takie przypadki. Wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ stosujących PEMBR odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w porównaniu do stosujących DCT, z kolei u pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami. Nie wykazano także znamienych różnic pomiędzy grupami w ocenie ryzyka występowania zgonów uznanych za związane z leczeniem.

Wnioski płynące z porównania pośredniego PEMBR vs PMX, przy wykorzystaniu metody Buchera, należy traktować z dużą ostrożnością, z uwagi chociażby na występowanie pewnej heterogeniczności w zakresie metodyki włączonych badań. W porównaniu pośrednim uwzględniono badania obejmujące populacje o innej charakterystyce niż wnioskowana (zróżnicowane wcześniejsze leczenie za pomocą CTH lub anty-EGFR, oraz brak stratyfikacji pacjentów pod kątem ekspresji PD L1 we wszystkich badaniach oceniających PMX vs DCT).

W przypadku porównania z wynikami analizy dla Opdivo, obydwie technologie wykazują zbliżone wyniki w zakresie skuteczności terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, (w ocenie OS, PFS, jakości życia, ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz odpowiedź na leczenie) natomiast przy ocenie bezpieczeństwa niwolumab charakteryzuje się lepszym profilem niż PEMBR, z uwagi na to, iż w jego przypadku nie odnotowano różnic znamienych statystycznie na niekorzyść Opdivo. Należy zaznaczyć jednak, że wnioskowane populacje nie są tożsame. W przypadku wskazania wnioskowanego dla produktu leczniczego Opdivo zastosowano zawężenie do chorych z niedrobnokomórkowym płaskonabłonkowym rakiem płuca, natomiast dla leku Keytruda przeznaczony jest do stosowania w leczeniu ogólnie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, z potwierdzoną obecnością ekspresji PDL-1 w komórkach nowotworowych wynoszącą co najmniej 50%. Zawężenia do ściśle określonych populacji wynikają z głównie z badań klinicznych, na których oparto rejestracje leków i w których wykazano ich wyższą skuteczność w zdefiniowanych populacjach. Z tego też względu bezpośrednie porównanie wyników badań nie jest możliwe.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena w analizie bezpieczeństwa była przeprowadzona z uwzględnieniem całej populacji pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-010 z NDRP (tj. pacjenci z PD-L1 TPS $\geq 1\%$) i wykazała przewagę terapii PEMBR nad standardową terapią DCT. Zdarzenia niepożądane raportowano dla porównania PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. i DCT, jak i razem dla dawek 2 i 10 mg/kg m.c. w porównaniu z DCT. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR 2 mg/kg m.c. występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie DCT (63% vs 81%). Należy jednocześnie podkreślić, że w przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania znamienne częściej w grupie PEMBR w porównaniu z DCT zarówno w ramieniu, które otrzymało dawkę 2 oraz 2 i 10 mg/kg m.c. wystąpiły niedoczynność i nadczynność tarczycy, a także ogólne zapalenie płuc

zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem występujące w grupie leczonej 2 i 10 mg/kg m.c. Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego PEMBR vs PMX, a jedynie przedstawił zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu KEYNOTE-010 dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3 - 5 lub 3–4) w badaniu Sun 2013. Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczamy niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Z kolei do najczęściej występujących AE, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PMX należały: neurotoksyczność (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%), natomiast u chorych leczonych PMX niewydolność oddechowa (3%). Pozostałe AE występowały sporadycznie w obu grupach.

Zgodnie z ChPL Keytruda do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności PEMBR vs DCT oraz PEMBR vs PMX przyjmując dożywny horyzont czasowy (20 lat). W opinii analityków nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Keytruda w miejscy wybranych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wynosi, zarówno dla porównania z DCT jak i PMX ok. 430 tys. zł bez RSS oraz ok. 250 tys. zł z RSS. Ponadto wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wyznaczone wartości progowe.

Największe wątpliwości budzi przyjęte przez wnioskodawcę założenie dotyczące dożywnego horyzontu czasowego wynoszącego 20 lat, podczas gdy czas trwania badania włączonego do AKL wynosi 28 miesięcy. Według prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego „Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii wynosi około 6-8 miesięcy”. Z kolei zarówno w rekomendacji NICE 2016 jak i CADTH 2016 stwierdzono, iż przyjęcie horyzontu czasowego z badania *KEYNOTE-010* jest podejściem właściwym, aczkolwiek zwrócono uwagę na niepewność związaną z wyborem odpowiedniego horyzontu czasowego ze względu na wątpliwości dotyczące optymalnego czasu trwania leczenia.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących znamienne częściej w grupie PEMBR niż DCT – niedoczynności i nadczynności tarczycy, aczkolwiek uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych będzie mieć niewielki wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego.

W analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Opdivo zastosowano podobną metodykę jak w analizie ekonomicznej dla pembrolizumabu. Odnotowano rozbieżności dla wartości QALY dla DCT co może wynikać z niewielkich różnic między przyjętymi wartościami użyteczności stanów zdrowia, które w przypadku leku Opdivo pochodziły z badania *CheckMate 017*, natomiast dla leku Keytruda z badania *KEYNOTE-010*. Zwrócono również uwagę na ograniczenie wiarygodności wnioskowania z analizy ze względu na ekstrapolację danych z okresu trwania badania włączonego do AKL na dożywny horyzont czasowy (20-letni).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Opdivo, oszacowany ICUR jest wyższy o ok. 80 tys. zł dla porównania PEMBR vs DCT względem NIVO vs DCT w wariancie bez RSS, natomiast z uwzględnionym RSS oszacowany ICUR jest niższy o ok. 45 tys. zł zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Różnice wynikają z zaproponowanych przez wnioskodawców RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków inkrementalnych [redacted] oraz odpowiednio o ok. 35,0 mln zł, 93,0 mln zł i

119,7 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa to od 1 000 do 1 500 pacjentów. Z kolei według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów wynosi od 336 do 408 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów.

Kolejna niepewność dotyczy odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywano test PD-L1, testowanego w ramach analizy wrażliwości. Trudno ocenić poprawność założeń wnioskodawcy w tym zakresie, należy natomiast podkreślić, że wyniki analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wykonywanie testu u 100% pacjentów wskazuje na wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ w porównaniu do wyników analizy podstawowej, gdzie przyjęto, iż odsetek ten wynosi 47,05% (analogicznie jak w przypadku testów na obecność mutacji EGFR). Jednocześnie należy podkreślić, że wnioskodawca przyjął, iż we wszystkich wariantach analizy wrażliwości obliczono prognozowane wydatki płatnika zakładając, iż jeden parametr podlega zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmują wartości uwzględnione w analizie podstawowej. Stąd założenie o wykonywaniu testu u 100% pacjentów w populacji docelowej nie uwzględnia ewentualnego wyższego wykrycia odsetka pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1.

Przy porównaniu z analizą wpływu na budżet dla preparatu Opdivo, z perspektywy NFZ oszacowane wydatki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Opdivo wyniosły: 74,3 mln zł w I roku, 140,6 mln zł w II roku i 175,7 mln zł w III roku refundacji i były znacznie wyższe niż dla Keytrudy. Różnice wynikają głównie z faktu, że w przypadku leku Opdivo prognozowana docelowa populacja pacjentów jest prawie dwukrotnie większa niż w przypadku Keytrudy, gdyż program lekowy dla Opdivo nie uwzględnia kryterium ekspresji PD-L1 tym samym nie zawężając populacji docelowej pacjentów. Z kolei program lekowy dla Keytrudy zawęża populację do pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ a także do zaawansowania klinicznego w stopniu IIB lub IV.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kluczową różnicą w zapisach programów lekowych dotyczących pembrolizumabu i obecnie obowiązującego dla pemetreksedu jest rozbieżność w kwalifikacji do leczenia w programie. W przypadku PEMBR konieczne jest potwierdzenie obecności ekspresji PD-L1 za pomocą metody immunohistochemicznej (wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% i więcej), a także niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wynika to bezpośrednio z mechanizmu działania leku. Z kolei w zapisach programu lekowego dotyczącego niwolumabu w kryteriach kwalifikacji nie ma konieczności potwierdzenia obecności ekspresji PD-L1, mimo iż jest to lek, który zgodnie z ChPL, ma taki sam mechanizm działania jak pembrolizumab. Istnieje natomiast zapis w kryteriach kwalifikacji, iż konieczne jest rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka płuca o typie raka płaskonabłonkowego. Powyższe różnice wynikają z odmiennych wskazań, w jakim miałyby być finansowane pembrolizumab i niwolumab, a także z nieznaczących różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do przeprowadzonych badań klinicznych (stopień zaawansowania, rodzaju NDRP oraz obecność ekspresji PD-L1).

W przedstawionym programie lekowym dla pembrolizumabu czas leczenia trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, tj. wystąpienie progresji choroby, pogorszenie jakości życia pacjenta, nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność, nieakceptowalna nadwrażliwość na lek, rezygnacja pacjenta lub ciąży. W toku prac nad niniejszą AWA odnaleziono dwie rekomendacje NICE 2016 oraz CADTH 2016, w których określenie czasu trwania leczenia częściowo pokrywało się z powyżej wymienionymi w zakresie wystąpienia progresji choroby oraz nieakceptowalnej toksyczności, aczkolwiek z zastrzeżeniem maksymalnego czasu trwania leczenia do dwóch lat, w zależności od tego, który czynnik pojawi się pierwszy. Założenie to wynika z czasu trwania badania *KEYNOTE-010* (28 miesięcy) oraz braku danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia. W rekomendacjach powołano się także na informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny, iż żaden pacjent nie kontynuował leczenia po upływie dwóch lat, w związku z powyższym należałoby rozważyć wprowadzenie takiego ograniczenia w proponowanym programie lekowym. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż we wniosku refundacyjnym złożonym przez wnioskodawcę podano informację, iż w krajach refundujących pembrolizumab wskazanie do stosowania jest zgodne z ChPL, a więc bez ograniczenia ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W dniu 9.12.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację pozytywną warunkową i dwie rekomendacje negatywne. W 2016 r. NICE wydał rekomendację pozytywną podkreślając znaczący wpływ leku na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, aczkolwiek z zastrzeżeniem obniżenia ceny leku oraz zakończenia terapii po upływie dwóch lat. pCORD w 2016 roku wydało rekomendację pozytywną warunkową uzależnioną od osiągnięcia akceptowalnego poziomu stosunku kosztów do efektywności leczenia. Natomiast AWMSG i ZN wydały w 2016 roku rekomendacje negatywne. ZN uargumentowało swoją decyzję zbyt wysoką ceną produktu leczniczego Keytruda jak również paliatywnym charakterem tego leczenia.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

AHS CTT 2013	Alberta Health Services (AHS). Non-small cell lung cancer stage IV. Clinical practice guideline LU-004, version 6, 2013
Al-Saleh 2012	Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. (2012) Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. <i>Curr Oncol</i> 19(1):e9–e15.
AOTMIT 2016	AWA AOTMIT - OT.4351.16.2016 r. Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf , (16.12.2016).
ASCO 2015	Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, Rimner A, Schneider BJ, Strawn J, Azzoli CG. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 Jun 20;33(18):2100-5.
ASCO 2015	Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 Aug 31. pii: JCO.2015.62.1342.
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group. Pembrolizumab (Keytruda®), reference no. 2296, 2016
Baas 2016	Baas P, Garon E, Herbst R, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Barlesi F, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1–Positive NSCLC. <i>J. Clin. Oncol.</i> 34(suppl):abstr 9015.
CADTH 2016	Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Non-small Cell Lung Cancer. pCODR Expert Review Committee (pERC), Pan-Canadian oncology drug review, 2016 r. Final Economic Guidance Report – Pembrolizumab (Keytruda) for Non-Small Cell Lung Cancer, Pan-Canadian oncology drug review, 2016 r.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnerm HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> 8(8):997–1003.
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (09.2016)
ChPL Taxotere	ChPL Taxotere (docetaxel). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf (30.5.2016).
Cohen 2005	Cohen MH, Johnson JR, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. (2005) FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Oncologist</i> 10(6):363–368.
De Marinis 2004	De Marinis F, Pereira JR, Park K, Leong SS, Tsai C-M, Ansari T, Perry MC, Liepa AM, Paul S, Gralla RJ. (2004) Does second-line therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) result in symptom palliation? Analysis of 484 patients from a randomized trial of pemetrexed vs docetaxel. <i>ASCO Meeting Abstracts</i> 22(suppl 14):abstr 7035.
De Marinis 2006	De Marinis F, Paul S, Hanna N, Chang Yao Tsao T, Adachi S, Lim HL. (2006) Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>ASCO Meeting Abstracts</i> 24(suppl 18):abstr 7133.
Denisso	Denisso T. Rak płuca, przewodnik dla chorych, Roche Polska Sp. z o.o.
Di 2014	Di B-S, Wei K-P, Tian J-H, Xiao X-J, Li Y, Zhang X-H, Yu Q, Yang K-H, Ge L, Huang W-H, Zhang F-W. (2014) Effectiveness and safety of pemetrexed versus docetaxel as a treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Asian Pac. J. Cancer Prev.</i> 15(8):3419–3424.
Dong 2014	Dong L, Han Z, Feng Z, Jia Z. (2014) Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. <i>J. Int. Med. Res.</i> 42(1):191–197.
EMA 2016	EMA. (2016) Extension of indication variation assessment report. Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_Variation/human/003820/WC500212039.pdf (12.8.2016).
EMA 2016	EMA. (2016) EMA_Eudravigilance_Pembrolizumab. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (21.7.2016).
ESMO 2014	Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.
FDA 2016	FDA. (2016) Keytruda (pembrolizumab) Injection. Dostęp: http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm (23.6.2016).
Fossella 2004	Fossella F, Obasaju C, Paul S. (2004) Pemetrexed vs docetaxel for non-small cell lung cancer (NSCLC): Could vitamin supplementation affect docetaxel survival? An exploratory analysis. <i>ASCO Meeting Abstracts</i> 22(suppl 14):abstr 7131.

Garon 2016	Garon E, Herbst R, Kim D, Felip E, Perez-Gracia J, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Gubens M, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. <i>J. Clin. Oncol.</i> 34(suppl):abstr 9024.
Hanna 2003	Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R, Pereira JR, De Marinis F, Fossella F, Kayitalire L, Paul S, Einhorn LH, Bunn PA. (2003) A phase III study of pemetrexed vs docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 2503. <i>Proceedings of ASCO</i> 22:622.
HAS 2016	Haute Autorité de Santé. Décision n° 2016.0148/DC/SEESP du 21 septembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit KEYTRUDA® 50 mg sur les dépenses de l'assurance maladie. 2016
He 2015	He X, Wang J, Li Y. (2015) Efficacy and safety of docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. <i>Onco Targets Ther</i> 8:2023–2031.
Herbst 2014	Herbst R, Gurdip A, Surmont V, Kim D, Waqar S, Herder J, Lee D, Carcereny E, Reguart N, Wallmark J, Ramalingam S, Langer C, Lubiniecki G, Knowles J, Zhou H, i in. (2014) A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 32:5(suppl):abstr TPS8124
Herbst 2015	Herbst RS, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Garon EB, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Gervais R, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, Castro GD, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2015) KEYNOTE-010: Phase 2/3 study of pembrolizumab (MK-3475) vs docetaxel for PD-L1–positive NSCLC after platinum-based therapy. <i>LBA3_PR. Ann Oncol</i> 26(suppl 9):ix162.
Herbst 2016a	Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 387(10027):1540–1550.
Herbst 2016b	Herbst R, Baas P, Perez-Gracia J, Felip E, Kim D, Han J, Molina J, Kim J, Arvis C, Ahn M, Majem M, Fidler M, Surmont V, Castro G, Garrido M, i in. (2016) Archival vs new tumor samples for assessing PD-L1 expression in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated advanced NSCLC. <i>J. Clin. Oncol.</i> 34(suppl):abstr 3030.
Jassem 2014	Jassem J, Biernat W., Bryl M., Chrostowska-Wyminko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. <i>Pneumol. Alergol. Pol.</i> 2014, 82: 133-149
Jassem 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej W: Gajewski P. <i>Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych s.: 767-779</i> Kraków 2015.
Jia 2015	Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. (2015) Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. <i>J Thorac Dis</i> 7(3):455–461.
Kołodziej 2010	Pawelczyk K. Stopniowanie kliniczne. W: Kołodziej J., Marciniak M. <i>Rak płuca.</i> Poznań 2010
Krawczyk 2015	Paweł Krawczyk, Kamila Wojas-Krawczyk, Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2015; 11, 2: 76–86
KRN 2013	Krajowy Rejestr Nowotworów, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015
Ludwig Boltzman Institut 2016	Ludwig Boltzman Institut HTA. (2016) Horizon Scanning in Oncology. Pembrolizumab (Keytruda) in previously treated advanced non-small lung cancer (NSCLC). Dostęp: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1086/1/DSD_HSO_Nr.58.pdf (24.6.2016).
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy Outcome Research</i> (2):41–47.
Manegold 2003	Manegold C, Gervais R, Aigner K, Desch C, Lim H, Szondy K, Bagnes C, Paul S, Perez-Gracia J, Stahel R. (2003) Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 57. <i>EJC Supplements</i> 1(5):S22.
Manegold 2003a	Manegold C, Gervais R, Aigner K, Desch C, Lim H, Szondy K, Bagnes C, Paul S, Perez-Gracia J, Stahel R. (2003) Pemetrexed vs docetaxel: a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. 57. <i>EJC Supplements</i> 1(5):S22.
Manegold 2003b	Manegold C, von Pawel J, Gatzemeier U, Muller T, Korts k C, Laack H, Stahel R, Stoffregen C, Pless M. (2003) Pemetrexed versus docetaxel: A phase III-study in patients with advanced non-small cell lung cancer who were previously treated with chemotherapy. V307. <i>Onkologie</i> 26(5):27.
MHRA 2016	MHRA. (2016) Yellow Card Scheme. Drug analysis print for Pembrolizumab. Dostęp: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_19529666918541884.pdf (24.11.2016).
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 6:84.
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2017
NCT00391274	Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT00391274. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391274?term=NCT00391274&rank=1 (6.6.2016).

NCT01905657	Study of Two Doses of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Docetaxel in Previously-Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010). NCT01905657. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657?term=Pembrolizumab&cond=Lung+Cancer%2C+NSCLC&rank=6 (29.4.2016).
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. Issued: April 2011. NICE clinical guideline 121.
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination – pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy, 2016 r.
pCODR 2016	Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation. 2016
Pérez-Moreno 2014	Pérez-Moreno MA, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. (2014) Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. <i>Int J Clin Pharm</i> 36(3):476–487.
PTOK 2013	Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013
Raport „Waga i nadwaga Polaków” 2016	Diety – Waga i nadwaga Polaków http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf , (16.12.2016).
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. (2010) The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS ONE</i> 5(1):e8933.
SIGN 2014	Healthcare Improvement Scotland (SIGN). Management of lung cancer. A national clinical guideline 2014. SIGN 137
Sun 2013	Sun Y, Wu Y-L, Zhou C-C, Zhang L, Zhang L, Liu X-Y, Yu S-Y, Jiang G-L, Li K, Qin S-K, Ma S-L, Han L, Quinlivan M, Orlando M, Zhang X-Q. (2013) Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study. <i>Lung Cancer</i> 79(2):143–150.
Szczeklik 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015
Vergnenegre 209	Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C. (2009) An economical, randomized, multicenter phase III trial of second line treatment for non small cell lung cancer (NSCLC) comparing docetaxel versus pemetrexed: GFPC (Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie) 05–06 study. <i>PCN125. Value in Health</i> 12(7):A281
Weiss 2006	Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Bunn PA, Kelly K. (2006) Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 24(27):4405–4411.
Wu 2013	Wu Y-L, Sun Y, Zhou C-C, Zhang L, Yu S-Y, Ma S-L, Han LL, Zhang X-Q, Orlando M. (2013) Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity following second-line treatment with pemetrexed for nonsquamous non-small cell lung cancer in Chinese patients. <i>Chin. Med. J.</i> 126(24):4624–4628.
Zaręba 2015	Zaręba I. (2015) Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: http://www.przeglad.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf (31.5.2016).
ZN 2016	Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van pembrolizumab (Keytruda®), 2016

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 6. Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 7. Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 8. Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.
- Zał. 9. Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 2.0, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, 2016 r.