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.4351.18.2017

Data ukończenia: 8 czerwca 2017 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.*

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryf kacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEW	Bewacyzumab
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*)
CADTH	Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna
CTH	chemioterapia (ang. *chemotherapy*)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. *cost utility analysis*)
CZN	cena zbytu netto
DCT	docetaksel
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. *European Article Number*)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. *European Free Trade Association*)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*)
EGFR-TKI	inh bitor kinazy tyrozynowej receptora dla czynnika wzrostu naskórka (gefitynib)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *EuroQol 5D*)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology)*
ETO	Etopozyd
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
fiol.	fiolka
G-BA	Wspólny Komitet Federalny (ger. *Gemeinsamer Bundesausschuss*)
GEM	Gemcytabina

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost effectiveness ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)
IQWIG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
irRC	immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *immune-related Response Criteria*)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. *interactive voice-response system*)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	kilogram
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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. *life years*)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. *mean difference*)
mg	miligram
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
mITT	populacja oceniana według zasady „modified intention to treat” - ze zmodyfikowaną intencją leczenia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nab-PAC	Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą
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
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to harm*)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *numer needed to treat*)
NR	nie osiągnięto (ang. *not reached*)
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PAC	Paklitaksel
p.c.	powierzchnia ciała

pCODR	ang. *pan-Canadian Oncology Drug Review*
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed cell death-1*)
PD-2	receptor programowanej śmierci komórki 2 (ang. *programmed cell death-2*)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*)
PD-L2	ligand programowanej śmierci komórki 2 (ang. *programmed death-ligand 2*)
PEMBR	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Report*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*)
RB	korzyść względna (ang. *relative benefit*)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*)
RD	różnica ryzyk (ang. *risk difference*);
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)
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 odpowiedn ka refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
RTH	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SoC	standardowa terapia obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą zw. platyny (*ang. standard of care*)
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
TNM	Klasyf kacja służąca do oceny anatomicznego zasięgu nowotworu (ang. *tumor, nodes, metastases*)
TPS	wartość określająca wielkość nowotworu (ang. *tumor proportion score*)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaną terapią (*ang. treatment-related adverse event*)
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. *World Health Organization*)
WIN	Winorelbina
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 ... 12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 15
3.2. Problem zdrowotny ... 15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 26
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 27
4. Ocena analizy klinicznej ... 28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 40

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 40
4.3. Komentarz Agencji ... 41
1. Ocena analizy ekonomicznej ... 43
1.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 43
1.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 43
1.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 43
1.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 43
1.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 43
1.2.2. Wyniki analizy progowej ... 44
1.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 45
1.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 45
1.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 45
1.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 45
1.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 46
1.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 46
1.4. Komentarz Agencji ... 46
2. Ocena analizy wpływu na budżet ... 47
2.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 47
2.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 47
2.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 48
2.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 49
2.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 50
2.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 51
2.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 52
2.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 53
2.4. Komentarz Agencji ... 53
3. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 54
4. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 56
5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 57
6. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 57
7. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów ... 60
7.1. Opinie ekspertów klinicznych ... 60
7.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów ... 61
8. Kluczowe informacje i wnioski ... 62
9. Źródła ... 62
10. Załączniki ... 67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	26.04.2017 PLR.4601.155.2017.KG

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
  - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
  W ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu 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
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji , 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126 – [redacted] zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?
X 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 26.04.2017 r., znak PLR.4601.155.2017.KG (data wpływu do AOTMiT 26.04.2017), 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
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126

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

Analizy załączone do wniosku spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
- Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
- Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
- Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
- Analiza racjonalizacyjna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, 2017 r.

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. *Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca:* Pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zwalidowanym testem. *Dawkowanie:* 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 dożylne.
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 mikrośrodowisku 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

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 I-liniowe leczenie NDRP miała miejsce 27 stycznia 2017 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czerniak: Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

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

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Keytruda był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 r., we wskazaniu: leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego niedrobnokomórkowgo raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:C34)". Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT przedstawiono w poniższej tabeli.

Dodatkowo 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 (rekomendacja 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.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2 z dnia 9 stycznia 2017 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundscją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raja płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)", w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie , pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego". Uzasadnienie stanowiska: (…) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego niedrobnokomórkowgo raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wieloośrodkowego, randomizowanego badania Keynote 010. W badaniu tym pembrolizumab porównywano z chemioterapią docetaxelem. (…) immunoterapia

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	przyczyniła się do istotniej statystycznie redukcji ryzyka zgonu o 46% w porównaniu bezpośrednim z docetaxelem, mediana przeżycia 14,9 mies. Vs 8,2 mies. (…) Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka współczynnik ICUR dla porównania z pembrolizumabu z docetakselem, jak i pemetreksedem, znacząco przekracza próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce (…)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3 z dnia 9 stycznia 2017 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem)ICD-10: C34)" Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetaxelu oparto o jedno randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetreksedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1 (…). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (…).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowanysposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, kod EAN: 5901549325003 – • Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji , 25 mg/ml, 1 fio ka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126 –
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	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	**1.1 Pierwsza linia leczenia -** niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego. **1.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:** 1) rozpoznanie patomorfologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu IV; 3) potwierdzona obecność ekspresji PD L-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 przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie

	nerwowym; 6) w raku niepłaskonabłonkowym nieobecność mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG; 9) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 10) wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności: 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; 11. Czynność tarczycy prawidłowa lub w trakcie wyrównywania farmakologicznego 12) Brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	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 (Common Toxicity Criteria), 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.
Dawkowanie	Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyf kacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone są zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	1) potwierdzona ekspresja PD-L1 za pomocą metody immunohistochemicznej 2) w raku niepłaskonabłonkowym ocena obecności mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK 3) 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; 4) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, pozytonowa tomografia emisyjna) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 6) ocena sprawności w skali ECOG; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) badania laboratoryjne: a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT, AST), bilirubina całkowita, kreatynina, TSH;
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	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 co 6 – 12 tygodni: a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT, AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH; c) badanie ogólne moczu; 4) Ocena działań niepożądanych;

Monitorowanie programu	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** - aminotransferaza 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 pierwszego rzutu 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.

Analitycy Agencji nie mieli zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz możliwości wprowadzenia RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak płuca (ICD10 C34) obejmuje nowotwory oskrzeli (dróg oddechowych) oraz miąższu płucnego (pęcherzykow płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia można podzielić na:

1. Niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków.
2. Drobnokomórkowego raka płuc (DRP) - nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

Obie grupy różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i podatnością na chemioterapię. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem proliferacji komórkowej, co w praktyce klinicznej przejawia się agresywnym wzrostem oraz wcześniejszym rozsiewem do węzłów chłonnych i odległych narządów. Cecha raka drobnokomórkowego, która ma istotne znaczenie w leczeniu jest jego radiowrażliwość. Z tego powodu chemioterapia jest podstawową metodą leczenia tego typu nowotworów płuca.

Źródło: Szczeklik 2016

Klasyfikacja NDRP

Postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny oraz sposoby leczenia stanowią kryteria do klasyfikacji do różnych podtypów NDRP. Wyróżnia się 3 takie podtypy:

a) **Rak płaskonabłonkowy płuca** (łac. *Carcinoma planoepitheliale*, ang *squamous cel carcinoma*) - w Polsce stanowi około 40% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplazji nabłonka gruczołowego wyścielającego oskrzela. Najczęściej lokalizuje się w dużych oskrzelach. Występuje znacznie częściej u mężczyzn, niż u kobiet, a jego obecność jest zawiązana z paleniem tytoniu. Komórki raka płaskonabłonkowego złuszczają się do światła dróg oddechowych, co ułatwia zdiagnozowanie tego typu nowotworu, na podstawie badań cytologicznych

plwociny, ale często prowadzi także do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w miąższu płucnym. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno.

b) **Gruczolak** (łac. *Adenocarcinoma,* ang. *Adenocarcinoma)* – w Polsce stanowi około 30% pierwotnych nowotworów płuca. Jego występowanie najczęściej obejmuje drobne drogi oddechowe (obwodowe części płuca) i w znacznie mniejszym stopniu, niż rak płaskonabłonkowy jest związane z dymem tytoniowym. Częściej ten typ nowotworu występuje u kobiet. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym.

c) **Rak wielkokomórkowy** (łac. *Carcinoma macrocellulare,* ang. large cel carcinoma) – jest najrzadszym spośród głównych typów raka płuca, występuje w 10% przypadków. 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 jest podobny jak w gruczolaku.

Źródło: Szczeklik 2016

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że czynne palenie tytoniu jest przyczyna prawie 90% zachorowań. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem narażenia na dym tytoniowy i ryzyka zachorowania na raka płuc. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, trwające do kilkunastu lat, zmniejszenie się ryzyka zachorowania, które jednak nigdy nie wraca do poziomu u osób, które w ogóle nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego, czyli narażenia wskutek przebywania przez długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Ocenia się, że bierne palenie jest przyczyną 1/3 zachorowań na raka płuca u osób nie palących, mieszkających z palaczami tytoniu, oraz ¼ zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca mają inne czynniki, takie jak predyspozycja genetyczna, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje chemiczne. Część z tych substancji może nasilić rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym. Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolnościach do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyścielających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczej komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów K-ras i MYC i zmniejszenia aktywności genów supresorowych P53 RB i CDKN2. Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q i 17q.

Źródło: Szczeklik 2016

Epidemiologia

Rak płuca stanowi około 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Liczba zarejestrowanych zachorowań w Polsce na raka płuca na podstawie danych zawartych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2014 roku wynosiła 22 003, w tym 7 322 stanowiły kobiety oraz 14681 mężczyźni. Średnia wieku zachorowań wynosi 60 lat. Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę około 30% wszystkich zgonów z powodów nowotworów złośliwych, u mężczyzn i 15% u kobiet. W obu grupach stanowi najczęstsza przyczynę zgonów nowotworowych. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu raka płuca w Polsce wynosiły 49,8/100000 u mężczyzn i 18,0/100000 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 1990-2013. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

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

Płeć (M/K)	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014
Mężczyźni	13832	16211	15750	15289	14819	14631	14681
Kobiety	2677	3738	4268	4813	6052	6925	7322
Ogółem	16509	19949	20018	20102	20871	21556	22 003

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

Płeć (M/K)	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014
Mężczyźni	14539	15686	15984	16562	16204	16002	15827
Kobiety	2805	3350	4018	4953	6170	6653	7349
Ogółem	17344	19036	20002	21515	22374	22655	23 176

Źródło: Szczeklik 2016, KRN

Objawy

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Jeśli wystąpią jakieś symptomy to są one podobne do pospolitych objawów wielu chorób, takich jak: infekcje dróg oddechowych, zapalania płuc, gruźlicy i innych. 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, choroba spowodowana 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 *enophtalmus* (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 zachowania 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 móżdżku, 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 2016

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- **Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylno-przedniej i bocznej** – w większości przypadków pozwala ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne.

  Typowe objawy radiologiczne to: guz w miąższu 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 miąższu 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 lub podejrzeniem zajęcia przerzutami węzłów śródpiersiowych wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.

- **Rezonans magnetyczny** – badanie rzadko wykorzystywane w diagnostyce raka płuca ze względu na czułość i swoistość zbliżoną do tomografii komputerowej. RM jest przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne plwociny – 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 takich jak: antygenu rakowo-płodowego CEA (we wszystkich postaciach raka), fragmentu CK19 cytokeratyny (typowy dla raka płaskonabłonkowego), swoistej enoleazy neuronowej NSE (charakterystyczne dla raka drobnokomórkowego).

Źródło: Szczeklik 2016

Ocena zaawansowania

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 nieuwidoczniony radiologicznie lub bronchoskopowo.
T0	Brak cech obecności guza pierwotnego.
Tis	Postać przedinwazyjna raka (*in situ*).
T1	Guz o największym wymiarze ≤3 cm (T1a: ≤2 cm, T1b: >2-3 cm, otoczony miąższem 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: • 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: • 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: • naciekający śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy 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 2016

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 miąższu 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: Szczeklik 2016, KRN 2013, AWA OT.4351.38.2016

Leczenie

Sposób leczenia chorych na raka płuc ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej oraz radiologii i diagnostyki obrazowej. Metody leczenia różnią się znacząco w zależności od postaci raka płuca.

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc wybór metody leczenia zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, ale również duże znaczenie ma wydolność poszczególnych narządów i stan ogólny chorego.

A. Leczenie operacyjne

Podstawową metodą stosowaną we wczesnych stadiach nowotworu (stopień I i II) jest radykalna resekcja miąższu płucnego wykonana metodą otwartą lub wideotorakoskopową (VATS). Bardziej zaawansowane formy raka płuc (stopień III) stanowią niejednorodną grupę, w której można wyróżnić guzy kwalifikujące się do resekcji (stopień IIIA), guzy o granicznej resekcyjności (stopień IIIA) oraz guzy zazwyczaj nieresekcyjne (stopień IIIB zwłaszcza z obecnością przerzutów w węzłach śródpiersiowych po przeciwnej stronie). Wycięcie obejmuje najczęściej płat (lobektomia) lub rzadziej całe płuco (pneumonektomia) oraz regionalne węzły chłonne grup N1 i N2 (alternatywą jest selektywne wycięcie wybranych węzłów ze wszystkich grup drenujących zajęty obszar płuca). Resekcje o mniejszym zasięgu (segmentektomia) wykonuję się sporadycznie w przypadku guzów o średnicy <2 cm. Do leczenia operacyjnego w chwili rozpoznania kwalifikuje się około 20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Ważne, by oprócz dokładnej oceny zasięgu choroby opartej na TK klatki piersiowej, wykonać ocenę czynnościową układu oddechowego, która pozwala określić ryzyko zabiegu operacyjnego oraz przewidzieć późniejszą jakość życia.

B. Leczenie operacyjne skojarzone z metodami zachowawczymi

- **Przedoperacyjna radioterapia** – pozwala uzyskać regresję nowotworu u większości chorych, ale nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia i dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań okołooperacyjnych. Radioterapia przedoperacyjna jest rutynową metoda leczenia jedynie pacjentów z guzem ulokowanym w szczycie płuca.

- **Pooperacyjna radioterapia** - stosowana u chorych z przerzutami w śródpiersiowych węzłach chłonnych, zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu choroby, ale nie udowodniono wpływu na długość przeżycia, tak samo jak u pacjentów z nowotworem w stadium I/II.
- **Pooperacyjna radioterapia skojarzona z równoczesną chemioterapią**
- **Pooperacyjna chemioterapia –** pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia
- **Przedoperacyjna chemioterapia –**stosowana u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, której warunkiem jest uzyskanie regresji nowotworu.

C. Radioterapia

Jest rutynowym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do operacyjnego leczenia z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu (stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA) lub z powodu innych przeciwskazań.

- **Radykalna radioterapia** – stosowana u chorych z ograniczoną masą guza, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową. Stosuje się całkowite dawki promieniowania 60-66Gy w dziennych frakcjach 1,8-2,5Gy w pięciodniowym cyklu tygodniowym.
- **Metoda hiperfrakcjonowania np. metoda CHART** - polega na zastosowaniu 2-3 małych dawek promieniowania dziennie przy równoczesnym skracaniu całkowitego czasu leczenia zamiast konwencjonalnych schematów frakcjonowania (5 frakcji tygodniowo)
- **Radioterapia skojarzona z równoczesną chemioterapią** - pozwala uzyskać większy odsetek przeżyć, aczkolwiek kosztem większego ryzyka ostrych odczynów popromiennych. Z tego powodu chorzy niekwalifikujący się do tej agresywnej metody mogą skorzystać z alternatywnej formy, w której sekwencyjnie stosuje się chemioterapię, a następnie radioterapie, przy zachowaniu jak najkrótszego odstępu miedzy obiema metodami.
- **Radioterapia stereotaktyczna** – pozwala uzyskać duży odsetek miejscowych wyleczeń nowotworu u chorych z mniejszymi guzami bez cech przerzutów do węzłów chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego ze względu na np. podeszły wiek, małą wydolność oddechową lub inne przeciwwskazania.

U znacznej części chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuc radioterapia ma charakter wyłącznie paliatywny. Jest postepowaniem z wyboru u pacjentów z dolegliwościami towarzyszącymi guzowi pierwotnemu, takimi jak ból, duszności związane z zwężeniem dużych dróg oddechowych, dysfagia czy krwioplucie, oraz u pacjentów z bolesnymi przerzutami w kościach i z nieoperacyjnymi objawowymi przerzutami w mózgu

D. **Inne metody leczenia miejscowego – metody wewnątrzoskrzelowe**:

- **Brachyterapia** – polega na krótkotrwałym wprowadzeniu przez endoskop do zajętego odcinka oskrzela źródła promieniotwórczego (najczęściej irydu) o wysokiej mocy dawki. Pozwala zwykle uzyskać dobry efekt paliatywny.
- **Fototerapia** – wykorzystuje światło uczulające działanie substancji z grupy porfiryn, które po dożylnym podaniu gromadzą się wybiórczo w komórkach nowotworowych. Ich zniszczenie następuje po wprowadzeniu przez endoskop źródła światła (najczęściej laserowego) w bezpośrednie sąsiedztwo guza. Metoda ta pozwala jednak jedynie na zniszczenie tylko zmian położonych powierzchniowo i dostępnych endoskopowo.
- **Elektrokoagulacja, krioterapia i laseroterapia** – służą do wywołania miejscowej martwicy w obrębie nowotworu zlokalizowanego wewnątrz oskrzela.
- **Stenty** – czyli protezy wewnątrzoskrzelowe, umożliwiają udrożnienie oskrzela uciśniętego z zewnątrz lub zwężonego przez guz rosnący do jego światła.

E. **Chemioterapia**

jako jedyna metoda stosowana u chorych z rozsiewem nowotworu, pozwala nieznacznie wydłużyć czas przeżycia oraz zmniejszyć dolegliwości. Z powodu dużej toksyczności, chemioterapia może być stosowana u chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących. W pierwszorazowej chemioterapii stosuje się standardowo 2 lekowe schematy zawierające cisplatynę (lek preferowany) lub karboplatynę w skojarzeniu z winorelbiną, toksoidami (paklitaksel i docetaksel), gemcytabiną lub pemetreksedem.

F. **Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) i immunoterapia**

nowa metoda systemowego leczenia wykorzystująca jako cel swoiste zmiany molekularne w komórkach nowotworu. W leczeniu NDRP zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia stosuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu

(EGFR)– erlotynib, gefitynib i afatynib. W ostatnich latach wykazano skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu – przeciwciał blokujących receptor programowanej śmierci PD-L1, który pełni funkcje negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej.

Źródło: Szczeklik 2016

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 z zaawansowanym (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD L1 TPS ≥50%). Do dnia zakończenia analizy weryfikacyjnej Agencja otrzymała dwie opinie eksperckie.

Tabela 12. Liczebność populacji wnioskowanej – oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	[redacted]	Dr. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Płuc
Liczba dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania	Około 9300 nowych przypadków/rok (KRN, dane własne)	25000 (KRN, szacunki własne)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Około 5% (szacunki własne)	5500-6500 (KRN, szacunki własne)
Odsetek osób, u których aktualna technologia jest stosowana.	Aktualnie stosowana jest standardowa chemioterapia oparta na cisplatynie lub karboplatynie w skojarzeniu z jednym z leków III generacji: pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Winorelbina + cisplatyna – ok. 35 – 40% Winorelbina + karboplatyna – ok. 20% Gemcytabina + cisplatyna – ok. 10% Pemetreksed +cisplatyna – ok. 20% Paklitaksel lub docetaksel + cisplatyna – ok. 5%	Chemioterapia • Cisplatyna i pemetrexed w raku gruczołowym - ok. 20% • Cisplatyna i navelbina w raku płaskonabłonkowym – ok. 40% Inne chemioterapie • PG, navelbina w monoterapii – ok. 40%
Odsetek osób, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana zamiast aktualnej metody.	W przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu – w populacji zgodnej z programem lekowym chemioterapia standardowa nie będzie stosowana (zostanie zastąpiona pembrolizumabem)	Chemioterapia • Cisplatyna i pemetrexed w raku gruczołowym - ok. 5% • Cisplatyna i navelbina w raku płaskonabłonkowym – ok. 5% Inne chemioterapie PG, navelbina w monoterapii – ok. 5%

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wpływu na budżet liczebność populacji wnioskowanej, spełniającej kryteria włączenia do zaproponowanego programu lekowego wyniesie ok. 670 pacjentów/rok.

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);
- 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);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26 maja 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *Keytruda*, *pembrolizumab*, *non-small cell lung cancer*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 7 rekomendacji, które uwzględniono w analizie. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dot. I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2017 (Świat)	**U pacjentów w IV stopniu zaawansowania choroby z przerzutami, o dobrym stanie sprawności, w pierwszej linii leczenia zaleca się:** - **erlotynib, gefitynib lub afatynib** (gdy potwierdzono mutacja EGFR) - **kryzotynib lub cerytynib** (potwierdzona rearanżacja genu ALK) - **kryzotynib** (potwierdzona mutacja genu ROS1) - **pembrolizumab** (PD-L1 pozytywne i EGFR, ALK, ROS1 negatywne lub nieznane) W sytuacji, gdy mutacje genów EGFR, ALK, ROS1, PD-L1 niegatywne lub nieznane: - **chemioterapia oparta na związkach platyny** (wydłuża przeżycie , poprawia kontrolę objawów i jakość życia, w porównaniu do BSC) oparta na schematach: Pacjenci z PS:0–1: • BEW + CRB + PAC*, • BEW + CRB + PMX*, • BEW + CIS + PMX*, • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO, • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX, • CRB + nab-PAC, • GEM + DCT, • GEM +WIN. Pacjenci z PS2: • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + GEM, • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC, • DCT, • GEM, • GEM + DCT, • GEM +WIN, • nab-PAC, • PAC, • PMX** * BEW należy stosować do wystąpienie progresji, stosowanie BEW nie jest zalecane w przypadku histologii innej niż niepłaskonabłonkowy NDRP oraz gdy występowało w przeszłości krwioplucie. Kategoria dowodów: 2A *Kategorie dowodów NCCN: 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.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2017 (Stany Zjednoczone)	**Leczenie stadium IV niedrobnokomórkowego raka płuca:** • Chemioterapia skojarzona oparta na związka platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z PAC, GEM, DCT, WIN, na-PAC, PMX lub irynotekanem • leczenie podtrzymujące po chemioterapii, • połączenie chemioterapii i terapii celowanej z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak bewacyzumab, cetuksymab lub necitumumab, • terapia celowana z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, • terapia celowana z małocząsteczkowym inh bitorem 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. Siła zaleceń nieokreślona.
ESMO 2016 (Europa)	U pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, bez mutacji EGFR i ALK należy stosować **dwulekową chemioterapię, opartą o związki platyny** [I, A]. W tym schematy: **CIS/PAC, CIS/GEM, CIS/DCT, CRB/PAC** [I,A], **CRB/nab-PAC** [IB], **CIS/GEM/necitumumab** (gdy mutacja EGFR) [I,B] W leczeniu I linii NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie **erlotynibu +/- BEW**, **gefitynibu**, **afatynibu** [I, A], natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia **kryzotynibem**, o ile terapie te nie były stosowane uprzednio [I, A]. *Kategorie dowodów ESMO:* *Siła rekomendacji: 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: I - Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II - Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz 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*
ASCO 2015 (Stany Zjednoczone)	**Pierwsza linia leczenia IV stopnia zaawansowania NDRP:** - **dwulekowa chemioterapia** oparta na związkach platyny (u pacjentów bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji geny ALK i dobrym stanie sprawności (PS 0-1)), w schematach: **CIS/CRB + DCT**, **CIS/CRB + PAC**, **CIS/CRB + PMX**, **CIS+WIN, CRB+nab-PAC** (*jakość: wysoka, siła: wysoka*); - dodanie **BEW do CRB + PAC** jest możliwe, w przypadku braku przeciwwskazań (*jakość: średnia, siła: średnia*); - przy stopniu sprawności 2 wg ECOG zaleca się chemioterapię wielolekową lub monoterapię *(jakość: średnia, siła: słaba*) lub opiekę paliatywną (*jakość: średnia, siła: wysoka*); - **erlotynib, gefitynib lub afatynib** (gdy potwierdzono mutacja EGFR) (*jakość: wysoka, siła: wysoka*); - **kryzotynib** lub **cerytynib** (potwierdzona rearanżacja genu ALK) (*jakość: wysoka, siła: wysoka*) - **kryzotynib** (potwierdzona mutacja genu ROS1) (*jakość: niska, siła: niska*); - Należy przerwać chemioterapię cytotoksyczną pierwszego rzutu przy postępie choroby lub po czterech cyklach. *Kategoria dowodów ASCO:* *siła rekomendacji - wysoka: Rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach, brak obaw dotyczących jakości badania; średnia: można mieć umiarkowaną pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach, drobnych obawach dotyczących jakości badania; słaba: Istnieje niewielka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach, obawach dotyczących jakości badania.* *Jakość dowodów – 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 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 i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści, niewystarczająca: Przedstawione dowody są niewystarczające, aby*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.
SIGN 2014 (Szkocja)	Pacjentom z zaawansowanym NDRP z mutacją genu EGFR w pierwszej linii zaleca się inhibitory kinazy tyrozynowej. [1*] Pacjentom z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji genu EGFR, w stanie sprawności 0-1 wg ECOG zaleca się chemioterapię skojarzoną CIS/PMX. [1*] Wszystkim pacjentom z NDRP zaleca się chemioterapię skojarzoną CIS lub CRB z lekiem trzeciej generacji (DCT, GEM, PAC lub WIN). [1**] Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny powinna być stosowana przez 4 cykle. [1**] *Kategorie dowodów SIGN:* *1**: Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu; 1*: Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu*
PTOK 2013 (Polska)	**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV** Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie SoC, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie EGFR i ewentualnie fuzyjnego genu EML4-ALK, co uzasadnia wykonanie ponownej biopsji w przypadkach, gdy informacje te nie są dostępne. <u>Chemioterapia i leki ukierunkowane molekularnie</u> Zalecane jest stosowanie SoC według schematu zawierającego CIS (75–100 mg/m2 — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: ETO (100–120 mg//m2 — dzień 1., 2. i 3.), WIN (25–30 mg/m2 — dzień 1. i 8.), GEM (1000–1250 mg/m2 — dzień 1. i 8.), DCT (75 mg/m2 — dzień 1.), PAK (200 mg/m2 — dzień 1.) lub PMX (500 mg/m2 — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m2 (1. dzień cyklu). Wyn ki metaanaliz badań z losowym doborem chorych wykazały większą skuteczność cisplatyny niż karboplatyny pod względem wpływu na czas całkowitego przeżycia (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną). Zastosowanie karboplatyny (AUC 6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). Schematy bez pochodnych platyny mogą być rozważane jedynie w sytuacji przeciwwskazań do ich stosowania. Jednolekowa CTH jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny. U chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 wg skali Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej CTH i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu, natomiast u chorych z mutacją w genie EGFR i stabilizacją nowotworu pod wpływem CTH — erlotyn bu (dobowa dawka 150 mg). U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg lub erlotynibu w dobowej dawce 150 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru. Siła zaleceń nieokreślona.
NICE 2011 (Wielka Brytania)	**Chemioterapia w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc:** 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. 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. U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny, może zostać zastosowana chemioterapia z lekiem trzeciej generacji w monoterapii. 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. Siła zaleceń nieokreślona.

Wytyczne wydane przez międzynarodowe organizacje w leczeniu NDRP wskazują na korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (DCT, GEM, PAC lub WIN).

W sytuacji potwierdzenia mutacji genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu, natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotynibem.

Pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany w styczniu 2017 roku, w związu z powyższym jedynie w wytycznych NCCN 2017 oraz NCI 2017 zwrócono uwagę na zastosowanie pembrolizumabu, przy czym tylko w rekomendacji NCCN sprecyzowano, że chodzi o I linię leczenia i potwierdzoną mutację PD-L1 (EGFR, ALK, ROS1 negatywne lub nieznane).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do 10 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda. Do dnia zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała dwie opinie eksperckie.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów

Ekspert	[redacted]	Dr. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Płuc
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Według opinii eksperta 5% chorych na NDRP będzie wymagało zastosowania leczenia z użyciem pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. [oszacowania własne]	Według szacunków własnych ekperta około 5500-6500 chorych na NDRP będzie wymagało zastosowania leczenia z użyciem pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu
Odsetek pacjentów korzystających z aktualnych technologii oraz odsetek pacjentów, którzy będą leczeni ocenianą technologia w przypadku objęcia jej refundacją	Aktualnie stosowana jest standardowa chemioterapia oparta na cisplatynie lub karboplatynie w skojarzeniu z jednym z leków III generacji: pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Winorelbina + cisplatyna – ok. 35 – 40% Winorelbina + karboplatyna – ok. 20% Gemcytabina + cisplatyna – ok. 10% Pemetreksed +cisplatyna – ok. 20% Paklitaksel lub docetaksel + cisplatyna – ok. 5% W przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu – w populacji zgodnej z programem lekowym chemioterapia standardowa nie będzie stosowana (zostanie zastąpiona pembrolizumabem)	Chemioterapia • Cisplatyna i pemetrexed w raku gruczołowym - ok. 5% • Cisplatyna i nave bina w raku płaskonabłonkowym – ok. 5% Inne chemioterapie PG, navelbina w monoterapii – ok. 5%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Obecny standard leczenia tj standardowa chemioterapia cechuje się ograniczoną skutecznością i stosunkowa wysoką toksycznością. Poza typem histologicznym brak czynnika predykcyjnego.	Chemioterapia w zaawansowanym raku płuca może być zastosowana u pacjentów w dobrym stanie sprawności – ECOG 0-2. Pogorszenie jakości życia w trakcie chemioterapii jest wyraźne, efektywność stosowanej chemioterapii nie jest wysoka.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r. poz. 51), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach katalogu chemioterapii:
    - docetaksel, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina, ifosfamid, paklitaksel, winorelbina;
- 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 dotyczące refundowanych leków przedstawia tabela w załączniku 1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W AKL jako komparator wnioskodawca przyjął standardową terapię obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę). Uzasadnienie oraz ocenę wyboru wnioskodawcy wg analityków Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowa chemioterapia dwulekowa (SoC)	„(…) standardowa chemioterapia zawierająca związki platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winore biną, docetakselem lub paklitakselem. Jest to opcja refundowana w Polsce i zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym, bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK. Powyższy wybór komparatora potwierdza także przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, która wskazała, że pacjenci z NDRP są najczęściej leczeni w ramach I linii standardową chemioterapią zawierającą związki platyny oraz winorelbinę (65%), pemetreksed (20%), gemcytabinę (12%) lub paklitaksel (3%)".	Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia a także są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i opinią ekspertów

W ocenie analityków Agencji wybór ww. komparatora jest zasadny. Standardowa chemioterapia, oparta na związkach platyny stanowi aktualną praktykę w Polsce (zgodnie z otrzymaną opinią ekspertów), a leki , tj. karboplatyna, cisplatyna, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, docetaksel i paklitaksel są rekomendowane przez aktualne 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.
Wśród wymienionych związków platyny znalazła się karboplatyna i cisplatyna, przy czym zgodnie z ChPL karboplatyna nie jest aktualnie zarejestrowana w leczeniu NDRP.
Według polskich wytycznych klinicznych zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem, docetakselem lub paklitakselem można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina, paklitaksel i pemetreksed w leczeniu I rzutu NDRP są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną).
W sytuacji refundowania wnioskowanej terapii standardowa chemioterapia będzie stosowana u pacjentów z progresją, jako kolejne linie leczenia.

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 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego u dorosłych pacjentow w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomorkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komorki 1 (PD-L1 , ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komorek nowotworu (PD-L1 TPS ≥50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	• Uprzednio nieleczeni pacjenci z zaawansowanym NDRP; • Obecność ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.	• Pacjenci z uprzednio leczonym NDRP; • Pacjenci z obecnością mutacji EGFR lub rearanżacji ALK.	-
Interwencja	Pembrolizumab w dawce 200 mg podawany co 3 tygodnie.	Pembrolizumab stosowany w dawce innej niż 200 mg co 3 tyg.	Dawkowanie zgodne z ChPL
Komparatory	Terapia standardowa (SoC): chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny.	-	-
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite • Przeżycie wolne od progresji choroby • Odpowiedź na leczenie • Jakość życia • Toksyczność terapii	-	-
Typ badań	• Randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne • Badania obserwacyjne • Rejestry pacjentów	-	Zgodnie z informacją z AKL wnioskodawcy wyszukiwano także przeglądów systematycznych, będących opracowaniami wtórnymi.
Inne kryteria	-	Pojedyncze przypadki (case studies)	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie publikacji w następujących bazach danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The CochraneLibrary,
- 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), The European Society for Medical Oncology (ESMO)),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (MSD / Merck).
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w dniu 4 listopada 2016 r. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji badań oraz słów kluczowych dotyczących punktów końcowych. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W dniu 2 czerwca 2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie pierwotne RCT KEYNOTE-024 opisane w 8 pracach, w tym publikacja Reck 2016a była publikacją pełnotekstową.

- Badanie KEYNOTE-024:
  - Pełna publikacja – *Reck 2016a;*
  - Doniesienia konferencyjne - *Brahmer 2015a, Brahmer 2015b, Brahmer 2016a, Brahmer 2016b, Reck 2016b, Reck 2016c*
  - Raport ze strony clinicaltrals.gov - *NCT02142738*

W badaniu KEYNOTE-024 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) ze standardową terapią (SoC) w postaci chemioterapii. Włączano pacjentów z potwierdzonym NDRP w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych.

Wnioskodawca włączył także 5 opracowań wtórnych (Costa 2016, Jia 2015, Nishino 2016, Rahman 2016a, Rahman 2016b), których wyniki zostały przedstawione w poszerzonej analizie bezpieczeństwa (rozdział 4.2.2.).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-024 (Reck 2016) Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme Corp	**Badanie III fazy:** ▪ Wieloośrodkowe, ▪ Międzynarodowe, ▪ Otwarte, ▪ Randomizowane 1:1, IVRS, ze stratyfikacją wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1), rodzaju NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy) oraz miejsca rekrutacji (Azja Wschodnia vs pozostałe regiony). ▪ Brak zaślepienia ▪ Cross-over pacjentów z grupy poddawanej chemioterapii do grupy badanej (pembrolizumab) w przypadku progresji choroby, jeśli kryteria bezpieczeństwa są spełnione. **Typ analizy:** ▪ Skuteczność – populacja ITT, ▪ Bezpieczeństwo - analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. **Czas leczenia:** ▪ Mediana dla PEMBR - 7 miesięcy	**Kryteria włączenia**: ▪ Wiek ≥ 18 lat, ▪ Cytologicznie lub histologicznie potwierdzone IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) bez obecności mutacji EGFR/ rearanżacji ALK, ▪ Ekspresja PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych (TPS ≥50%), ▪ Brak wcześniejszej terapii systemowej w chorobie przerzutowej; ▪ Stan sprawności: 0 lub 1 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ▪ Co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST (wersja 1.1); ▪ Przewidywalna długość życia co najmniej 3 miesiące. **Kryteria wykluczenia:** ▪ Leczenie systemowe glukokortykoidami za wyjątkiem codziennych terapii glukokortykoidami w leczeniu	**Pierwszorzędowy punkt końcowy**: ▪ PFS **Pozostałe punkty końcowe:** ▪ OS ▪ ORR ▪ Jakość życia ▪ Toksyczność

	(1 dzień do 18,7 miesiąca). ▪ Mediana dla SoC - 3,5 miesiąca (1 dzień do 16,8 miesiąca). **Interwencja**: ▪ 200 mg PEMBR co 3 tygodnie przez 35 cykli. **Komparator:** ▪ Chemioterapia oparta na platynie w 5 wariantach przez 4-6 cykli: 1. CRB (AUC 5-6) + PMX (500 mg/m^2), 2. CIS (75mg/m^2) + PMX (500 mg/m^2), 3. CRB (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m^2), 4. CIS (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m^2), 5. CRB (AUC 5-6) + PAX (200 mg/m^2) (warianty obejmujące pemetreksed były dozwolone do użycia jedynie u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP) **Typ hipotezy:** ▪ Superiority	m.in. niewydolności nerek lub przysadki mózgowej; ▪ Leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi; ▪ Obecność nieleczonych przerzutów w mózgu; ▪ Aktywna choroba systemu autoimmunologicznego, która była leczona terapiami systemowymi przez ostatnie 2 lata; ▪ Aktywna śródmiąższowa choroba płuc; ▪ Przebyte zapalenie płuc leczone przy użyciu glukokortykoidów. ▪ Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, raka płaskonabłonkowego skory lub raka szyjki macicy *in situ* w przypadkach, gdy pacjent został poddany skutecznemu leczeniu i w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii nie odnotowano nawrotu choroby, ▪ Ciąża i/lub karmienie piersią. **Liczba pacjentów:** Pembrolizumab – 154 pacjentów Chemioterapia – 151 pacjentów ▪ CRB + PMX → 67/151 (44%) ▪ CIS + PMX → 36/151 (24%) ▪ CRB + GEM → 20/151 (13%) ▪ CIS + GEM → 11/151 (7%) ▪ CRB + PAX → 17/151 (11%) Cross-over z grupy pacjentów poddawanej chemioterapii do grupy gdzie stosowano Pembrolizumab – 66 chorych.	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.2 oraz 15.3 AKL wnioskodawcy. Natomiast szczegółowy opis wyników zawarto w rozdziale 4 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.

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 cały 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*), które zostały opisane w tabeli poniżej

Tabela 18. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST (wersja1.1) oraz irRC

Punkt końcowy	RECIST 1.1
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.
Częściowa odpowiedź (PR)	co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (*baseline*), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR.
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.
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.

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*), dostosowanego do oceny jakości życia u pacjentów z nowotworem płuc uczestniczących w badaniach klinicznych. Kwestionariusz przygotowany jest do stosowania równolegle z kwestionariuszem podstawowym (EORTC QLQ- C30). 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 badania RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (punktacja od 0 do 5). Badanie KEYNOTE-024 (*Reck 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. 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).*

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. Po przeanalizowaniu badania KEYNOTE-024 biorąc pod uwagę skale Cochrane wnioskodawca stwierdził wysokie ryzyko błędu wykonania z powodu braku zaślepienia uczestników badania oraz personelu/ badaczy oraz niejasne ryzyko błędu selekcji związane z generowaniem sekwencji losowej. Analitycy Agencji uważają tę ocenę punktową za prawidłową. Szczegóły analizy przestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błedu systematycznego w skali Cochrane

Ocena w skali Cochrane	
ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu/badaczy)	Wysokie
ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
ryzyko innych błędów	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.
2. Dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy SoC do grupy PEMBR, u których wystąpiło niepowodzenie terapii SoC.

Komentarz Analityków:

Analitycy zgadzają się z ograniczeniami wnioskodawcy. Brak zaślepienia badaczy i pacjentów biorących udział w badaniu oraz fakt, że 66 (44%) chorych leczonych w grupie SoC przeszło do grupy PEMBR, ze względu na bardzo dobre wyniki pembrolizumabu (cross-over) są to dwa najistotniejsze punkty mające wpływ na wiarygodność zewnętrzną badania.

Ograniczenia według ekspertów

W przesłanych opiniach, eksperci nie wskazali ogarniczeń dotyczących jakości badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Schematy leczenia w ramach standardowej chemioterapii zastosowane w badaniu KEYNOTE-024, mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Karboplatyna nie jest aktualnie zarejestrowana w Polsce w leczeniu NDRP. W badaniu KEYNOTE-024 68% pacjentów z grupy SoC stosowało karboplatynę w skojarzeniu z PMX, GEM lub PAX. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi PTOK 2013 zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem, docetakselem lub paklitakselem można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny. Dodatkowo gemcytabina, paklitaksel i pemetreksed są aktualnie zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną. Zgodnie z treścią wytycznych PTOK 2013 „wyniki metaanaliz badań z losowym doborem chorych wykazały większą skuteczność cisplatyny niż karboplatyny pod względem wpływu na czas całkowitego przeżycia". Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta ok. 20% pacjentów otrzymuje SoC w schemacie z karboplatyną, natomiast pozostali pacjenci w skojarzeniu z cisplatyną. W związku z powyższym zastosowane schematy SoC w badaniu KEYNOTE-024 mogą nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej oraz wpłynąć na uzyskanie innych wyników skuteczności SoC, niż w sytuacji zastosowania przez większość pacjentów schematu z cisplatyną.

- Średnia jakość badania zarówno w skali Jadad, jak i Cochrane.

Ocena badania KEYNOTE-024 została obniżona ze względu brak zaślepienia uczestników badania i badaczy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Brak

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Część danych dotyczących oceny jakości życia oraz odsetka pacjentów wolnych od progresji choroby i pozostających przy życiu po 12 miesiącach zostało odczytanych z wykresów, co może wpływać na dokładność podanych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Do badania *KEYNOTE-024* zakwalifikowani zostali chorzy ze zdiagnozowanym guzem niedrobnokomórkowym w zaawansowanym stadium, u których co najmniej 50% komórek guza wykazywało ekspresje PD-L1 (PD-L1 TPS ≥50%) oraz nie stwierdzono mutacji EGFR lub translokacji ALK. W niniejszym rozdziale przedstawiono główne wyniki (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) odnoszące się do populacji docelowej. Pembrolizumab był podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie, co odpowiada wnioskowanej dawce.
Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-024 (*Reck 2016)* po czasie obserwacji której mediana wynosiła 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 19,7 miesiąca) stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z grupą, gdzie stosowano chemioterapie wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w ramieniu wnioskowanej technologii (o 40%). Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%. W obserwowanym

czasie nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS), natomiast uzyskana mediana czasu wolnego od przeżycia (PFS) wyniosła 10,3 miesiąca dla PEMBR oraz 6,0 miesięcy dla SoC.

Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PEMBR vs. SoC u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%)

Punkt końcowy	PEMBR (N = 154) Mediana [95% CI]	SoC (N=151) Mediana [95% CI]	PEMBR vs. SoC	
			HR [95%CI]	wartość p
OS	NR	NR	**0,60 [0,41; 0,89]**	**0,005**
PFS	10,3 mies. [6,7 ; NR]	6,0 mies. [4,2; 6,2]	**0,50 [0,37; 0,68]**	**<0,001**

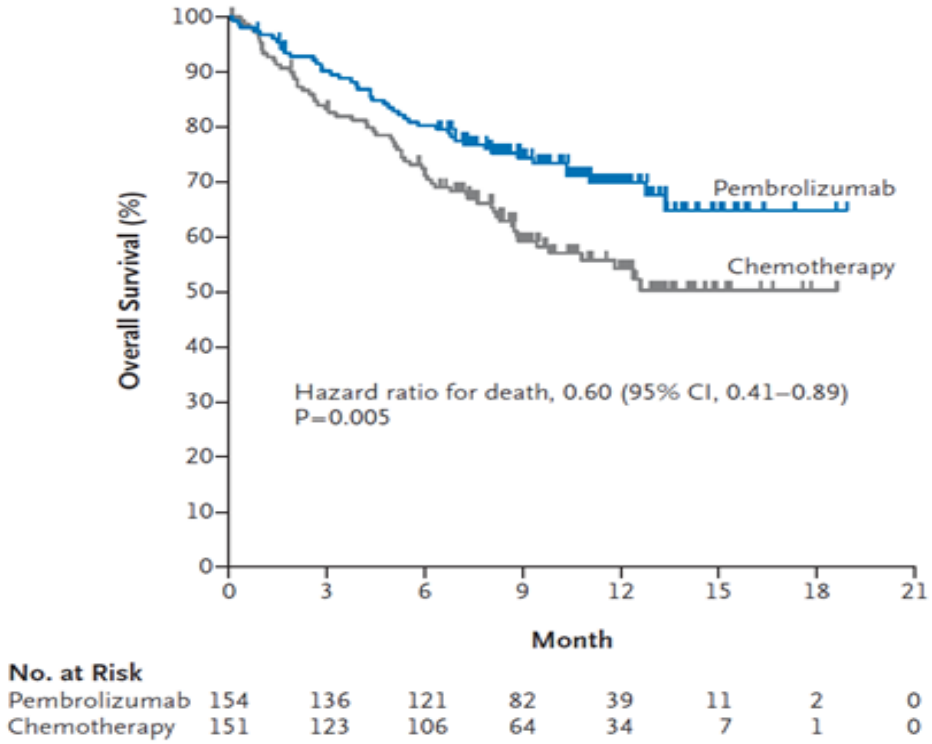
OS – Przeżycie całkowite (ang. overall survival); **PFS** – Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progresion free survival;
NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Po 6 miesiącach odsetek żywych pacjentów wynosił odpowiednio: 80,2% dla pembrolizumabu i 72,4% dla chemioterapii, natomiast odsetek żywych pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby po 6 miesiącach wynosił odpowiednio: dla pembrolizumabu 62,1% i 50,3% dla chemioterapii. Po 12 miesiącach uzyskane odsetki wyniosły kolejno 70% vs 54% dla OS oraz 48% vs 15% dla PFS. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

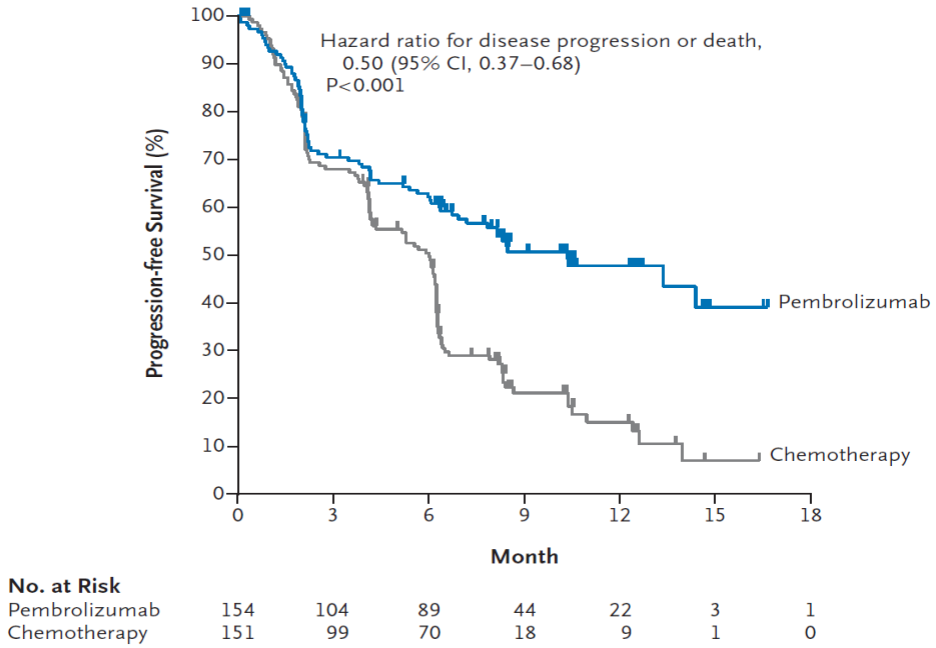
Tabela 21. Odsetki pacjentów wolnych od progresji choroby i pozostających przy życiu dla porównania PEMB vs SoC

Parametr	PEMBR Odsetek pacjentów [95% CI]	SoC Odsetek pacjentów [95% CI]
Po 6 miesiącach		
OS	80,2% [95%, 72,9; 85,7]	72,4% [95%, 64,5; 78,9%]
PFS	62,1% [95%, 53,8; 69,4]	50,3% [95%, 41,9; 58,2]
Po 12 miesiącach		
OS	70% [bd]	54% [bd]
PFS	48% [bd]	15% [bd]

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla parametru OS



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla parametru PFS



Efekt terapeutyczny pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji był też zauważalny w rozpatrywanych podgrupach. Wyniki analizy warstwowej wskazują, że korzyści związane z terapią pembrolizumabem były szczególnie wysokie w grupie mężczyzn oraz w subpopulacji pacjentów leczonych schematami niezawierającymi pemetreksedu (PMX).

Tabela 22. Wyniki analizy warstwowej badania KEYNOTE-024

Podgrupa		Liczba zdarzeń / pacjentów, n/N (%)	HR [95%CI] dla progresji choroby lub zgonu	Wartość p dla interakcji
Ogółem		189/305	0,50 (0,37–0,68)	x
Wiek	**<65 lat**	91/141	0,61 (0,40–0,92)	0,323
	>65 lat	98/164	0,45 (0,29–0,70)	
Płeć	**Mężczyźni**	116/187	0,39 (0,26–0,58)	**0,039**
	Kobiety	73/118	0,75 (0,46–1,21)	
Miejsce rekrutacji	**Azja Wschodnia**	21/40	0,35 (0,14–0,91)	0,442
	Inne rejony	168/265	0,52 (0,38–0,72)	
Status sprawności wg ECOG	**0**	59/107	0,45 (0,26–0,77)	0,704
	1	129/197	0,51 (0,35–0,73)	
Rodzaj NDRP	**Płaskonabłonkowy**	37/56	0,35 (0,17–0,71)	0,255
	Niepłaskonabłonkowy	152/249	0,55 (0,39–0,76)	
Status palenia tytoniu/papierosów	**Obecnie**	44/65	0,68 (0,36–1,31)	0,547
	W przeszłości	133/216	0,47 (0,33–0,67)	
	Nigdy	12/24	0,90 (0,11–7,59)	
Przerzuty do mózgu w wywiadzie	**Tak**	17/28	0,55 (0,20–1,56)	0,864
	Nie	172/277	0,50 (0,36–0,68)	
Leczenie oparte na związkach platyny	**Włączając PMX**	120/199	0,63 (0,44–0,91)	**0,021**
	Wykluczając PMX	69/106	0,29 (0,17–0,50)	

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 (ocena jakości życia u pacjentów z nowotworem płuc). Dane zaczerpnięto z dokumentu EMA dotyczącego produktu leczniczego Keytruda. Wyniki dotyczą średniej zmiany wartości wyników kwestionariusza względem wartości początkowej dla PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS ≥50%).

Zgodnie z wynikami przytoczonymi w AKL wnioskodawcy (poszczególne wartości odczytano z wykresu zaczerpniętego z raportu EMA) stosowanie PEMBR w porównaniu do SOC wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie następujących parametrów skali oceny funkcjonalnej: globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i SOCbyły znikome (wynosiły zaledwie 0,63 i 0,9 pkt). Ponadto IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano także w zakresie oceny następujących objawów: w skali podstawowej EORTC QLQ-C30 - zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, utraty apetytu występowania zaparć, oraz w skali dostosowanej do raka płuca EORTC QLQ-LC13: duszność, neuropatia obwodowa, łysienie i ból w klatce piersiowej. W przypadku bólu ramienia lub barku odnotowano IS różnice na korzyść SoC.

Tabela 23. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny funkcjonalnej i objawów) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)				
	N	PEMBR	N	SoC	Różnica
Skala oceny funkcjonalnej					
Globalna ocena stanu zdrowia	151	**6,95 [3,29; 10,58]**	148	-0,88 [-4,78; 3,02]	**7,82 [2,85; 12,79]**

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)				
	N	PEMBR	N	SoC	Różnica
Funkcjonowanie fizyczne	150	1,28 [-2,40; 4,52]	147	**-4,64 [-8,24; -1,05]**	**5,92 [0,93; 10,91]**
Funkcjonowanie w rolach życiowych	150	**5,68 [0,30; 10,89]**	147	-4,19 [-9,85; 1,37]	**9,87 [2,16, 17,58]**
Funkcjonowanie emocjonalne	150	**7,75 [3,98; 11,16]**	147	**8,65 [4,79; 12,33]**	-0,90 [-6,11, 4,31]
Funkcjonowanie poznawcze	150	-0,87 [-4,19; 2,54]	147	-0,24 [-3,75; 3,35]	-0,63 [-5,52; 4,26]
Funkcjonowanie społeczne	150	**5,86 [0,92; 10,53]**	147	-1,95 [-6,98; 3,35]	**7,81 [0,76, 14,86**]
Skala objawowa					
Zmęczenie	150	**-7,88 [-12,10; -3,57]**	147	3,71 [-1,05; 8,02]	**-11,59 [-17.82, -5.36]**
Nudności i wymioty	150	-2,22 [-5,27; 0,74]	147	2,18 [-1,05; 5,23]	**-4,40 [-8,75, -0,05]**
Ból	150	**-12,55 [-17,04; -8,15]**	147	-3,75 [-8,51; 1,01]	**-8,80 [-15.31; -2,29]**
Duszności	150	**-9,85 [-14,79; -4,82]**	147	-0,42 [-5,63; 5,06]	**-9,43 [-16,74, -2,12]**
Bezsenność	150	**-8,59 [-13,98; -3,21]**	147	-4,91 [-10,75; 0,74	3,68 [-11,55; 4,19]
Utrata apetytu	150	**-12,10 [-17,67; -6,53]**	147	-3,57 [-9,67; 2,27]	**-8,53 [-16,69; -0,37]**
Zaparcia	150	-3,12 [-7,43; 0,92]	147	**4,25 [0,11; 8,74]**	**-7,37 [-13,37; -1,37]**
Biegunka	150	-0,69 [-3,66; 2,00]	147	0,74 [-2,31; 3,89]	-1,43 [-5,63; 2,77]
Trudności finansowe	150	-0,42 [-4,82; 3,62]	147	1,19 [-3,66; 5,59]	-1,61 [-7,87; 4,65]

Tabela 24. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C13 (skala oceny objawów związanych z rakiem płuc) w 15 tyg. badania względem wartości początkowej

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)				
	N	PEMBR	N	SoC	Różnica PEMBR vs SoC
Skala oceny funkcjonalnej					
Duszność	150	**-4,27 [-7,86; -0,83]**	147	1,52 [-2,48; 5,24]	**-5,79 [-11,01; -0,57]**
Kaszel	150	**-12,97 [-18,21; -7,72]**	147	**-9,52 [-15,03; -0,72]**	-3,45 [-11,16; 4,26]
Krwioplucie	150	-0,97 [-3,59; 1,10]	147	-1,24 [-3,59; 1,52]	0,27 [-3,20; 3,74]
Bol w ustach	150	0,00 [-2,76; 2,34]	147	2,34 [-0,55; 5,24]	-2,34 [-6,20; 1,52]
Zaburzenia połykania	150	**-3,03 [-5,10; -0,69]**	147	**3,59 [-6,07; -0,97]**	0,56 [-2,81, 3,93]
Neuropatia obwodowa	150	-0,28 [-5,10; 3,45]	147	**10,76 [5,93; 15,31]**	**-11,04 [-17,39, -4,69]**
Łysienie	150	-0,97 [-4,97; 3,31]	147	**18,76 [14,34; 23,31]**	**-19,73 [-25,83; -13,3]**
Bol w klatce piersiowej	150	**-8,14 [-12,14; -4,14]**	147	0,41[-4,00; 4,69]	**-8,55 [-14,46, -2,64]**
Bol ramienia lub barku	150	0,00 [-4,28; 4,14]	147	**-6,76 [-11,59; -2,34]**	**6,76 [0,51; 13,01]**
Bol w innych częściach ciała	150	**-5,52 [-10,48; -0,13**]	147	-2,07 [-7,72; 3,45]	-3,45 [-11,06; 4,16]

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami badania *KEYNOTE-024 (Reck 2016)* wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%, odsetek osób w grupie PEMBR, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 17% wyższy niż w grupie SOC (45%

vs 28%). Wynik był istotny statystycznie. Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 4% pacjentów z grupy PEMBR, oraz <1% pacjentów z grupie SOC. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Punkt końcowy	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	PEMBR vs. SoC		
			RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
ORR	69/154 (45%)	42/151 (28%)	**1,61 [1,18; 2,20]**	**NNT = 6 [4; 16]**	**<0,0011**
CR	6/154 (4%)	1/151 (<1%)	5,88 [0,72; 48,29]	RD= 0,03 [-0,01; 0,07]	bd
PR	63/154 (41%)	41/151 (27%)	**1,51 [1,09; 2,08]**	**NNT = 8 [5; 31]**	bd

NR– nie osiągnięto (ang. not reached)

Zgodnie z wynikami badania *KEYNOTE-024 (Reck 2016)* mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu badanych grupach wyniosła 2,2 miesiąca. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta u pacjentów leczonych PEMBR, natomiast u pacjentów leczonych SoC wyniosła 6,3 miesiąca. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Punkt końcowy	PEMBR N = 69 Mediana (IQR)	SoC N=42 Mediana (IQR)
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	2,2 mies. (1,4 – 8,2)	2,2 mies. (1,8 – 12,2)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	NR (≥1,9 – ≥14,5)	6,3 mies. (≥2,1 - ≥12,6)

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

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-024 (*Reck 2016*) wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥ 50% stosujących PEMBR odnotowano 6 zgonów (4%), natomiast w grupie SoC 9 (6%), co wskazuje na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu na korzyść grupy PEMBR w stosunku do grupy SoC.

Utrata pacjentów z badania

W badaniu Keynote-024 przedstawiono również informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu przerwania terapii. Ryzyko przerwania terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby w grupie PEMBR było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy SoC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka przerywania terapii z powodu działań niepożądanych czy zgonu. Także ze względu na wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofanie z badania na podstawie decyzji lekarskiej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic miedzy grupami PEMBR i SoC.

Tabela 27. Przerwanie terapii dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%

Przerwanie terapii	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	80/154 (52%)	106/150 (70%)	**0,74 [0,61; 0,88]**	**NNT = 6 [4; 13]**
Z powodu AEs	17/154 (11%)	16/150 (11%)	1,03 [0,54; 1,97]	RD = 0,004 [-0,07; 0,07]
Z powodu progresji	51/154 (33%)	69/150 (46%)	**0,72 [0,54; 0,96]**	**NNT = 8 [5; 51]**
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4/154 (3%)	5/150 (3%)	0,78 [0,21; 2,85]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
Z powodu zgonu	6/154 (4%)	9/150 (6%)	0,65 [0,24; 1,78]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
Na podstawie decyzji lekarza	1/154 (<1%)	7/150 (5%)	0,14 [0,02; 1,12]	RD = -0,04 [-0,08; -0,004]
Z powodu TRAE	11/154 (7%)	16/150 (11%)	0,67 [0,32; 1,40]	RD = -0,04 [-0,10; 0,03]
Inne przyczyny	1/139 (<1%)	0/152 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu KEYNOTE-024 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było oceniane odpowiednio dla grupy PEMBR po czasie, którego mediana wynosiła 7 miesięcy, w ciągu których wykonano średnio 10,5 cykli terapii, oraz po 3,5 miesiącach dla grupy SoC, w trakcie których pacjenci przeszli średnio 4 cykle leczenia. Mimo dwukrotnie dłuższego czasu ekspozycji na badaną interwencję, odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych uznawanych za związane z leczeniem (TREA ang. treatment-related events), w tym TRAE w stopniach 3-4, jak i 3-5 był istotnie statystycznie niższy u osób leczonych PEMBR w porównaniu z pacjentami leczonymi SoC. Ponadto nie zanotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz TRAE prowadzących do zgonu pacjenta. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z SoC wiąże się z istotnie istatystycznie niższym ryzykiem wystąpienia nudności, anemii (w tym stopnia 3-5), zmęczenia, zmniejszenia apetytu, neutropenii (w tym stopnia 3-5), wymiotów, gorączki, zapalenia jamy ustnej zmniejszenia liczby neutrofilów (w tym stopnia 3-5), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenia liczby płytek krwi (w tym tez stopnia 3-5), małopłytkowości (w tym stopnia 3-5), zmniejszenia liczby krwinek białych, zaburzeń smaku. Pembrolizumab jest stosowany jako forma terapii immunologicznej. Z tego powodu, u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie SoC występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, a także niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc oraz ciężka reakcja skórna. Większość objawów immunologicznych miała charakter łagodny, natomiast do zdarzeń o podłożu immunologicznym stopnia 3–4., które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych leczonych PEMBR należały: ciężkie reakcje skórne (6 osób), zapalenie płuc (9 osoby) oraz zapalenie okrężnicy (3 osoby). W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 5.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events) i zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated AE, IMAE): ogółem oraz w stopniach 3–5. dla porównania PEMBR vs SoC u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 TPS ≥50%.

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
TRAE ogółem	113/154 (73%)	135/150 (90%)	**0,82 [0,73; 0,91]**	**NNT = 7 [4; 13]**	41/154 (27%)	80/150 (53%)	**0,50 [0,37; 0,68]**	**NNT = 4 [3; 7]**
TRAE 3–4 stopnia	x	x	**x**	**x**	40/154 (26%)	77/150 (51%)	**0,51 [0,37; 0,69]**	**NNT = 4 [3; 7]**
SAE ogółem	33/154 (21%)	31/150 (21%)	1,04 [0,67; 1,60]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]	29/154 (19%)	29/150 (19%)	0,97 [0,61; 1,55]	RD = -0,01 [-0,09; 0,08]
TRAE prowadzące do przerwania terapii	11/154 (7%)	16/151 (11%)	0,66 [bd]	-	8/154 (5%)	9/151 (6%)	0,86 [bd]	-
TRAE prowadzące do zgonu	1/154 (<1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	1/154 (<1%)	3/150 (2%)	0,32 [0,03; 3,09]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszony apetyt	14/154 (9%)	39/150 (26%)	**0,35 [0,20; 0,62]**	**NNT = 6 [4; 12]**	0/154 (0%)	4/150 (3%)	0,11 [0,01; 1,99]	RD = -0,03 [-0,06; 0,002]
Zmęczenie	16/154 (10%)	43/150 (29%)	**0,36 [0,21; 0,61]**	**NNT = 6 [4; 11]**	2/154 (1%)	5/150 (3%)	0,39 [0,08; 1,98]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Nudności	15/154 (10%)	65/150 (43%)	**0,22 [0,13; 0,38]**	**NNT = 3 [3; 5]**	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Wymioty	4/154 (3%)	30/150 (20%)	**0,13 [0,05; 0,36]**	**NNT = 6 [5; 10]**	1/154 (<1%)	1/150 (<1%)	0,97 [0,06; 5,43]	RD = -,0002 [-0,02; 0,02]
Biegunka	22/154 (14%)	20/150 (13%)	1,07 [0,61; 1,88]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	6/154 (4%)	2/150 (1%)	2,92 [0,60; 14,25]	RD = 0,03 [-0,01; 0,06]
Gorączka	16/154 (10%)	8/150 (5%)	1,95 [0,86; 4,42]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR n/N (%)	SoC n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zaparcia	6/154 (4%)	17/150 (11%)	**0,34 [0,14; 0,85]**	**NNT = 14 [8; 67]**	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie jamy ustnej	4/154 (3%)	18/150 (12%)	**0,22 [0,08; 0,62]**	**NNT = 11 [7; 28]**	0/154 (0%)	2/150 (1%)	0,19 [0,01; 4,02]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Anemia	8/154 (5%)	66/150 (44%)	**0,12 [0,06; 0,24]**	**NNT = 3 [3; 4]**	3/154 (2%)	29/150 (19%)	**0,10 [0,03; 0,32]**	**NNT = 6 [5; 10]**
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/154 (2%)	15/150 (10%)	**0,19 [0,06; 0,66]**	**NNT = 13 [8; 36]**	0/154 (0%)	1/150 (<1%)	0,32 [0,01; 7,91]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0/154 (0%)	18/150 (12%)	**0,03 [0,002;0,43]**	**NNT = 9 [6; 15]**	0/154 (0%)	9/150 (6%)	**0,05 [0,003; 0,87]**	**NNT = 17 [11; 50]**
Małopłytkowość	0/154 (0%)	17/150 (11%)	**0,03 [0,002;0,46]**	**NNT = 9 [7; 17]**	0/154 (0%)	8/150 (5%)	**0,06 [0,003;0,98]**	**NNT = 19 [11; 65]**
Zmniejszenie liczby krwinek białych	1/154 (<1%)	16/150 (11%)	**0,06 [0,01; 0,45]**	**NNT = 10 [7; 21]**	0/154 (0%)	3/150 (2%)	0,14 [0,01; 2,67]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Neutropenia	1/154 (<1%)	34/150 (23%)	**0,03 [0,004;0,21]**	**NNT = 5 [4; 7]**	0/154 (0%)	20/150 (13%)	**0,02 [0,001;0,39]**	**NNT = 8 [6; 13]**
Zaburzenia smaku	1/154 (<1%)	15/150 (10%)	**0,06 [0,01; 0,49]**	**NNT = 11 [7; 23]**	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ogółem IMAE	45/154 (29%)	7/150 (5%)	**6,26 [2,92; 13,44]**	**NNH = 4 [3; 6]**	15/154 (10%)	1/150 (<1%)	**14,61 [1,95;109,23]**	**NNH = 11 [7; 23]**
Niedoczynność tarczycy	14/154 (9%)	2/150 (1%)	**6,82 [1,58; 29,49]**	**NNH = 12 [7; 34]**	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Nadczynność tarczycy	12/154 (8%)	2/150 (1%)	**5,84 [1,33; 25,67]**	**NNH = 15 [9; 54]**	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc	9/154 (6%)	1/150 (<1%)	**8,77 [1,12; 68,35]**	**NNH = 19 [10; 79]**	4/154 (3%)	1/150 (<1%)	3,90 [0,44; 34,46]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Reakcja związana z wlewem	7/154 (5%)	2/150 (1%)	3,41 [0,72; 16,15]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Ciężka reakcja skorna	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	**NNH = 25 [13; 163]**	6/154 (4%)	0/150 (0%)	12,66 [0,72; 222,85]	**NNH = 25 [13; 163]**
Zapalenie tarczycy	4/154 (3%)	0/150 (0%)	8,77 [0,48; 161,45]	RD = 0,03 [-0,002; 0,05]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	2/154 (1%)	0/150 (0%)	4,87 [0,24; 100,62]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie mięśni	3/154 (2%)	0/150 (0%)	6,82 [0,36; 130,90]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]	0/154 (0%)	0/150 (0%)	ND	ND
Zapalenie przysadki mózgowej	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie nerek	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Zapalenie trzustki	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Cukrzyca typu 1	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	1/154 (<1%)	0/150 (0%)	2,92 [0,12; 71,18]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki 5 przeglądów systematycznych. Ze względu na fakt, że dotyczą one szerszej populacji, niż wnioskowana, poniżej przedstawiono tylko najważniejsze wnioski z odnalezionych publikacji.

- Costa 2016

Porównanie PEMBR i niwolumabu ze standardową terapią w leczeniu NDRP, czerniaka oraz raka nerki niezależnie od linii leczenia. Zgodnie z wynikami stosowanie PEMBR i niwolumabu było związane z istotnym statystycznie niższym ryzykiem występowania biegunek, zakażeń błon śluzowych i zapalenia jamy ustnej oraz z wyższym ryzykiem niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy, zwiększeniem stężenia kreatyniny, AST i/lub ALT, świądu i bielactwa nabytego.

- Jia 2015

Porównanie PEMBR z niwolumabem w NDRP niezależnie od linii leczenia. Stosowanie PEMBR było związane z niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia w porównaniu z niwolumabem (17% vs 32%). Zdarzeniami niepożądanymi występującymi najczęściej w grupie PEMBR lub niwolumabem były: choroby skóry, zaburzenia żołądka i jelit, zmęczenie oraz ogólne zapalenie płuc.

- Nishino 2016

Oceniano częstość występowania zapalenia płuc po stosowaniu PEMBR i niwolumabu w NDRP, czerniaku i raku nerki, niezależnie od linii leczenia. Istotnie częściej zapalenie płuc występowało u chorych z NDRP, niż z czerniakiem, brak istotnych różnic między NDRP a rak nerki, także brak różnic istotnych statystycznie między PEMBR a niwolumabem.

- Rahman 2016a

Porównywano PEMBR w dawkach 2 mg/kg vs 10 mg/kg w leczeniu NDRP i czerniakiem, niezależnie od linii leczenia. Brak istonych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między obiema dawkami.

- Rahman 2016b

W publikacji wykazano, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych z grupy PD-1/PD-L1 (w tym PEMBR), w porównaniu ze standardową terapią nie wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu uznanego za związanego z leczeniem.

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

<u>Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji: 22/05/2017)</u>

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

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Według karty charakterystyki produktu leczniczego profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 3194 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, NDRP lub chłoniakiem Hodgkina (cHL) przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (22%), świąd (15%), wysypka (13%), biegunka (12%) oraz nudności (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego takie jak: zapalenie płuc (3,5%), zapalenie jelita grubego (1,8%) czy zapalenie wątroby (0,6%) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Dodatkowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano na brak danych odnośnie

stosowania pembrolizumabu przez kobiety w okresie ciąży oraz jego wpływu na płodność. Ze względu na to, że pembrolizumab jako przeciwciało może przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. W ChPL odnotowano także, że kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trackie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

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, oraz EMA. Przedstawiono natomiast następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania pembrolizumabu (szczegółowe zestawienie danych zawarto w rozdziale 6.2 AKL), odnalezione na stronach:

FDA:

- Analitycy Agencji odnaleźli najnowszą wersję ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) (05/2017), gdzie w sekcji środków ostrożności wskazano możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek:
  - Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego: Należy wstrzymać leczenie w przypadku umiarkowanego zapalenia płuc, a trwale zaprzestać leczenia w przypadku wystąpienia poważnych, zagrażających życiu lub umiarkowanej, nawracającej postaci.
  - Zapalenie jelita grubego za pośrednictwem układu immunologicznego: należy wstrzymać leczenie w przypadku postaci umiarkowanej lub ciężkiej, a trwale zaprzestać leczenia w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu zapalenia.
  - Zapalenie wątroby typu immunologicznego: zaleca się w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby oraz kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu;
  - Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: Zapalenie przysadki mózgowej: należy czasowo wstrzymać leczenie w przypadku wystąpienia postaci umiarkowanej oraz przerwać trwale leczenie w przypadku wystąpienia poważnych lub zagrażających życiu zaburzeń; zaburzenia w czynności tarczycy: zaleca się monitorowanie zmian funkcji tarczycy; cukrzyca typu 1 – zaleca się monitorowanie w kierunku hiperglikemii;
  - Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego: zaleca się monitorowanie zmian w parametrach czynności nerek; należy wstrzymać leczenie w przypadku zmian umiarkowanych i trwałe zaprzestanie leczenia w przypadku poważnych lub zagrażających życiu postaci;
  - Reakcje związane z infuzją dożylną: W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu
  - Powikłania allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT: zaleca się monitorowanie
  - Lek Keytruda może powodować uszkodzenie płodu

MHRA

- Na stronie agencji MHRA odnaleziono informacje o reakcjach związanych z przyjmowaniem pembrolizumabu. Do momentu opublikowania zestawienia (marzec 2017) odnotowano 79 raportów dotyczących reakcji niepożądanych. Wśród nich 64 to doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych oraz 12 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie KEYNOTE-024 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dawce 200mg co 3 tygodnie ze standardowym leczeniem w postaci chemioterapii (SoC) opartej na platynie, u uprzednio nieleczonych pacjentów

z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK oraz 5 przeglądów systematycznych (Costa 2016, Jia 2015, Nishino 2016, Rahmana z 2016a, Rahmana z 2016b), których przedmiotem oceny było bezpieczeństwo stosowania PEMBR.

Interpretując uzyskane w AKL wnioskodawcy wyniki należy mieć na uwadze, brak zaślepienia badaczy i pacjentów biorących udział w badaniu oraz, że 66 (44%) chorych leczonych w grupie SoC przeszło do grupy PEMBR, ze względu na bardzo dobre wyniki pembrolizumabu. Są to dwa najistotniejsze punkty mające wpływ na wiarygodność zewnętrzną badania.

Dodatkowo schematy leczenia w ramach standardowej chemioterapii zastosowane w badaniu KEYNOTE-024, mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. W badaniu KEYNOTE-024 68% pacjentów z grupy SoC stosowało karboplatynę w skojarzeniu z PMX, GEM lub PAX. Węglug polskich wytycznych klinicznymi zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z GEM, PMX i PAX można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny. Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta ok. 20% pacjentów otrzymuje SoC w schemacie z karboplatyną, pozostali pacjenci w skojarzeniu z cisplatyną. Dodatkowo gemcytabina, paklitaksel i pemetreksed są aktualnie zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną.

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

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego w ramach programu lekowego stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK. Pembrolizumab (PEMBR) porównano z terapią standardową (SoC), obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (cisplatyna i karboplatyna). Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). W modelu zastosowano symulację kohortową. Model uwzględniał trzy stany zdrowia – stan przed progresją, po progresji oraz zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne pochodzą z badania KN024.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania, progresji choroby, działań niepożądanych, kolejnych linii leczenia i opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KN024, dostosowane do polskich norm użyteczności określonych w publikacji Golicki 2010.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Parametr	PEMBR	SoC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	53 333
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	2,66	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	1,57	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ bez uwzględniania RSS

Parametr	PEMBR	SoC
Koszt leczenia [zł]		60 722
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,66	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	1,57	
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna z uwzględnieniem RSS

Parametr	PEMBR	SoC
Koszt leczenia [zł]		53 393
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,66	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	1,57	
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna bez uwzględniania RSS

Parametr	PEMBR	SoC
Koszt leczenia [zł]		60 783
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,66	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	1,57	
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowany ICUR wyniósł bez RSS i z RSS. Wartości te znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu[1], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS i bez uwzględniania RSS. Analogiczne ceny progowe z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą . Powyższe ceny zostały oszacowane dla opakowania 100 mg – ceny progowe dla opakowania 50 mg wynoszą dokładnie połowę powyższych wartości.

Należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy oszacowaniami z i bez RSS wynikają z różnego sposobu szacowania kosztów SoC (w wariancie z RSS w oparciu o komunikaty DGL), nie z samego mechanizmu RSS. Oszacowana wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

[1] 130 002 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano wpływ na wyniki stóp dyskontowych, horyzontu czasowego analizy, powierzchni ciała, czasu leczenia, efektywności interwencji, użyteczności stanów zdrowia oraz kosztów uwzględnionych w analizie. Analizę wrażliwości oceniono jako prawidłową.

W analizie jednokierunkowej w jednym scenariuszu doszło do zmiany wnioskowania. Przyjęcie rozkładu log-normalnego dla OS w ramieniu SoC prowadziło do uznania PEMBR za technologię zdominowaną (droższą i gorszą od komparatora). Do zmiany wnioskowania dochodziło niezależnie od perspektywy analizy oraz uwzględnienia RSS. Analiza probabilistyczna zdecydowanie potwierdza stabilność wyników – 99,9% wyników symulacji wskazuje, że PEMBR jest technologią droższą i skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy obecnie obowiązującym progu jest bliskie zera.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. 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	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 20-letni, odpowiada dożywotniemu.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oraz konstrukcję modelu oceniono jako prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowych oceniono jako prawidłowe, nie zidentyfikowano też błędów ekstrakcji danych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną poprzez przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie kodu źródłowy oraz testowanie powtarzalności wyników. Wnioskodawca nie odnalazł badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

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

Brak innych modeli dotyczących ocenianej technologii.

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 w 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, programmed death protein 1 ligand) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK.

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 wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Uwzględniono horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 6 miesięcy, począwszy od 1 lipca 2017 roku.

W analizie założono, że preparat Keytruda będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)".

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 pembrolizumabem (ICD-10 C34)" począwszy od 1 lipca 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, natomiast udziały poszczególnych schematów SoC utrzymają się na następującym poziomie: VIN+CIS 40,2%, VIN+carbo 25%, PMX+CIS 19,6%, GEM+CIS 8%, GEM+carbo 4,5%, DTC+CIS 2,3% oraz PACL+CIS 0,3% (rozpowszechnienie w oparciu o publikację Schnabel 2012 oraz Barni 2015).

W scenariuszu nowym natomiast założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, przejmie on 100% udziałów w rynku w populacji docelowej, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji leczenia.

Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów i średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi odpowiednio 65 kg /1,68 m^2 (na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Opdivo).

Dawkowanie dla pembrolizumabu przyjęto zgodnie ze schematem opisanym we wnioskowanym projekcie programu lekowego, czyli zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka (RSS). W analizie wpływu na budżet wskazano, że - analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o proponowane ceny dla opakowania 100 mg, naotmiast cenę pembrolizumabu z RSS dla opakowania zawierającego 50 mg uwzględniono jedynie jako wariant analizy wrażliwości.

Obecnie preparat Keytruda refundowany jest w Polsce w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych", w grupie limitowej 1143.0 - Pembrolizumab. Należy zauważyć, że w tym przypadku refundowane jest dwa razy mniejsze opakowanie pembrolizumabu, niż to którego dotyczy analiza wnioskodawcy, jednak cena za 1 mg substancji jest taka sama. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu w leczeniu I linii NDRP, zostanie włączony on do aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1143.0 Pembrolizumab.

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuję 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%, 67,24%, 80%);
  - wariant C: odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stopień IV) (65,71%, 75,65%, 85,10%);
  - wariant D: odsetek pacjentów podejmujących leczenie w I i II linii (Linia I: 80,0%, Linia II: 34,81% lub Linia I: 77,28%, Linia II: 35,59% lub Linia I: 71,4%, Linia II: 51,99%);
  - wariant E: odsetek pacjentów o stopniu sprawności wg kryteriów ECOG 0-1: (73,98%; 75,17%; 90,17%)
  - wariant F: odsetek pacjentów, u których wykonano test na obecność ekspresji PD-L1: 47,05%; 100,0%;
  - wariant G: odsetek pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% oraz 1% komórek nowotworu,: PD-L1≥50%: 28,49% i PD-L1≥1%: 66,38% lub PD-L1≥50%: 23,18% i PD-L1≥1%: 56,00%;
  - wariant H: odsetek pacjentów bez obecności białka EGFR lub mutacji ALK (82,95%; 88,97%; 90,05%)
- wariant I: efektywność interwencji na podstawie wariantów z analizy ekonomicznej (min: efektywność OS SoC bez dostosowania, max: ToT=PFS)
- parametry kosztowe:
  - wariant J: koszt podania leków: hospitalizacja w trybie jednodniowym, przyjęcie w trybie ambulatoryjnym;
  - wariant K: koszt kwalifikacji do leczenia PEMBR i monitorowania terapii: test PD-L1 i monitorowanie tak jak dla pemetreksedu; test PD-L1 + pozytonowa tomografia emisyjna i monitorowanie tak jak dla pemetreksedu + PET; test PD-L i monitorowanie: średnia z programów lekowych dot. NDRP;
  - wariant L: koszt progresji choroby oraz opieki terminalnej (Opieka po progresji – świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym; Opieka terminalna – 3 miesięczny pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub na podstawie AE dla leku Opdivo);
  - wariant P: koszt w uwzględnieniem RSS opakowania PEMBR (opakowanie 100mg; 50 mg)
- wariant M: powierzchnia ciała pacjentów: 1,60 m^2, 1,68 m^2 ,1,86 m^2;
- wariant N: maksymalny czas trwania leczenia PEMBR – w latach (100; 2)
- wariant O: dynamika włączania pacjentów do terapii: równomiernie w każdym roku, co tydzień; na początku każdego roku.

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 odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywany jest test na obecność ekspresji PD-L1, jednak założono, że odsetek ten będzie zbliżony do odsetka wykonywania badań na obecność mutacji EGFR, której obecność również pozwala na zastosowanie konkretnego schematu terapii. Informacje na temat wykonywania testów na obecność mutacji EGFR w Polsce znaleziono w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Tarceva (erlotynib) – odsetek ten przyjęto na poziomie 47,05% chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. Wartości dotyczące odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1>50% przyjęto na podstawie publikacji *Herbst 2016 (*oraz w analizie wrażliwości *Garon 2015)*.

W BIA wnioskodawcy, w analizie podsatwowej przyjęto równomierne włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano sytuację, gdy pacjenci wchodzą do programu na początku każdego okresu horyzontu czasowego analizy (VII–XIII 2017, 2018, 2019).

Jako maksymalną liczbę lat leczenia pembrolizumabem w analizie podstawowej wskazano 100 lat, jednak w praktyce oznacza to maksymalny czas leczenia, dłuższy niż przyjęty w analizie wrażliwości w wariancie N, tj. 2 lata.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (pembrolizumab, komparatory),
- podanie leków,
- kwalifikacja do leczenia (koszt testu PD-L1)
- monitorowanie terapii i progresja choroby,
- leki dodatkowe,
- leczenie kolejnej linii,
- opieka terminalna,
- 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 (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed, cisplatyna, karboplatyna, winorelbina) oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 11.2015 – 10.2016. W opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków. W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty komparatorów przyjęto na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	VII-XII.2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	335	674	678
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	923* ^	950*	978*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	335	674	678

*pembrolizumab stosowany w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych
^uwzględniono cały 2017 r.

Wydatki płatnika publicznego

W wariancie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariancie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda w I linii leczenia wskazuje na prognozowany wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego o [redacted] w kolejnych okresach przyjętego horyzontu czasowego.

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

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (mln PLN)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
		VII-XII.2017	2018	2019	VII-XII.2017	2018	2019
Scenariusz istniejący							
I linia leczenia	**Koszty wnioskowanego leku**	0,00	0,00	0,00			
	Koszty SoC	1,46	5,36	5,64	0,62	2,29	2,41
Koszty pozostałe*		3,60	18,52	27,26	3,18	16,87	25,48
Koszty sumaryczne		**5,05**	**23,87**	**32,91**			
Scenariusz nowy							
I linia leczenia	**Koszty wnioskowanego leku**						
	Koszty SoC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałe*		2,35	14,02	23,37	2,21	13,48	22,68
Koszty sumaryczne							
Wydatki inkremetnalne							
I linia leczenia	**Koszty wnioskowanego leku**						
	Koszty SoC	-1,46	-5,36	-5,64	-0,62	-2,29	-2,41
Koszty pozostałe*		-1,25	-4,49	-3,89	-0,97	-3,38	-2,80
Koszty sumaryczne							

* w tym koszty leczenia w kolejnej linii – koszty SoC

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. 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**	Na czas tworzenia AWA dostępne były nowsze dane KRN, za 2014 r., jednak ich uwzględnienie nieznacznie wpływa na wyniki oszacowań wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Przyjęta przez wnioskodawcę długość horyzontu czasowego wynosi 2 lata i 6 miesięcy, co jest zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz polskimi wytycznymi HTA.
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; na czas tworzenia niniejszej AWA dostępne jest nowsze Obwieszczenie MZ oraz komunikat DGL za cały 2016 r., z którego dane wprowadzają jednak nieznaczne zmiany w wyniku analizy (ok. 3%), dlatego też odstąpiono od aktualizacji wyników.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**TAK/?**	Założono konserwatywnie przejęcie 100% rynku.
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**TAK/ ?**	Wnioskodawca opierał swoje oszacowania (w ramach wyariantu z RSS) na podstawie danych z Komun katów DGL NFZ raportujących liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych leków i łączną kwotę ich refundacji. W wariancie bez RSS wykorzystano dane z obwieszczenia MZ. Nie występowano z prośbą o dodatkowe dane NFZ.
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 jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowane wartości przedstawiono w rozdziale 6.1.1. niniejszej AWA.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryf kację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Ze względu na sposób prezentacji danych KRN (5-letnie przedziały wiekowe), przyjęto, że liczba nowych przypadków raka płuc w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób w wieku powyżej 15 lat. Jest to założenie konserwatywne i ze względu na wyższą zapadalność w późniejszym wieku nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
- 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. Zarówno w celu wykrycia ekspresji PD-L1, jak i mutacji EGFR, należy wykonać specjalistyczne badania, aby znając ich wynik u pacjenta z NDRP zastosować terapię o najwyższej skuteczności. Dlatego w analizie 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.
- Założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda®, wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego – pembrolizumab jest droższy od komparatorów.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania 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

Założono, że pembrolizumab przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji w populacji docelowej, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji – jest to założenie konserwatywne. Dodatkowo, w opinii eksperta, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o przedstawienie stanowiska, odsetek osób leczonych nową technologią po refundacji wg programu lekowego, będzie wynosił ok. 5% spośród 9300 osób/rok (nowe przypadki NDRP st. IV/ rok), co wskazuje na mniejszą, niż wskazana przez wsnioskodawcę populację docelową. Jednocześnie, inny

ekspert wskazuje wielkość 5500-6500 jako odsetek osób, u których byłaby stosowana po objęciu refundacją. Wydaje się, że powyższe oszacowanie dotyczy łącznej liczby wszystkich osób, które mołyby kwalifikować się do leczenia w pierwszej linii.

Największa niepewność dotyczy odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywano test PD-L1. W analizie podstawowej, z braku dostępnych danych, 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. W ramach analizy wrażliwości natomiast testowano wykonywanie tych badań u 100% populacji. 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). Parametr ten ma największy wpływ na zmianę wyników spośród testowanych w analizie wrażliwości.

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 (wariant F1): 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, a nie równomierne w każdym roku, co tydzień (wariant O1): wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 74%, 39% i 17% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

W tabeli poniżej przedstawiono warianty analizy wrażliwości mające największy wpływ na wyniki inkrementalne, tj. powodują zmianę min. o 15% (perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS).

Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że w przypadku uwzględnienia RSS w przyjętym minimalnym wariancie (wariant I1; efektywność OS SoC bez dostosowania) dla wydatków inkrementalnych, dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [redacted] w okresie VII-XII 2017, [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 roku. W maksymalnym wariancie (wariant F1) oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [redacted].

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [redacted] w okresie VII-XII 2017 oraz [redacted] w 2019 roku. W maksymalnym wariancie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości wpływu na budżet, wariant z RSS: warianty mające największy wpływ na wyniki inkrementalne [mln zł]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		VII-XII.2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Wydatki na pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B2: % Stopień zaawansowania IIIB/IV: 80%	Wydatki na pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant E2: % pacjentów z ECOG 0-1: 90,17%	Wydatki na pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant F1:% pacjentów, u których wykonuje się test PD-L1: 100% populacji docelowej	Wydatki na pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant G1: Potwierdzona ekspresja PD-L1: PD-L1≥50%: 23,18% PD-L1≥1%: 56,00%	Wydatki na pembrolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach		
		VII-XII.2017	2018	2019
Wariant O1: Włączanie pacjentów do terapii: Na początku każdego roku	Wydatki na pembrolizumab			
	Wydatki całkowite			

Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ (spadek/wzrost wydatków na poziomie max 10-13%).

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

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, rosnący w poszczególnych latach analizy, wynikający w głównej mierze z ceny pembrolizumabu.

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Keytruda ze środków publicznych wyniesie w pierwszym roku analizy (okres VII-XII 2017 roku), zł w drugim roku oraz zł w 2019 roku. W przypadku braku RSS, prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie około 40,43 mln zł w okresie VII-XII 2017 roku, w 2018 r. oraz zł w 2019 roku.

Koszty refundacji samego pembrolizumabu (Keytruda) w analogicznych latach w wariancie z RSS będą wynosić w pierwszym roku, w drugim, oraz w trzecim roku analizy; a w wariancie bez RSS – .

W wariancie maksymalnym analizy wydatki rosną o ok. 113% w kolejnych latach analizy, natomiast w wariancie minimalnym spadają o ok. 44,4% w I roku, 30,0% w II, oraz o 20,4% w III roku analizy.

Największa niepewność dotyczy odsetka pacjentów z NDRP, u których wykonywano test PD-L1. W analizie podstawowej, z braku dostępnych danych, 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. W ramach analizy wrażliwości natomiast testowano wykonywanie tych badań u 100% populacji. 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). Parametr ten ma największy wpływ na zmianę wyników spośród testowanych w analizie wrażliwości.

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 pemroblizumabu w ramach programu lekowego stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych/ biopodobnych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych w następujących grupach limitowych:

- 11.0 Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid
- 201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe (część A wykazu leków refundowanych),
- 242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina (część A wykazu leków refundowanych),
- 244.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid (część A wykazu leków refundowanych),
- 1024.2 interferonum alfa recombinatum 2a (część B wykazu leków refundowanych),
- 1035.0 Rituximabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna (część B wykazu leków refundowanych),
- 1050.1 blokery TNF - adalimumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1057.0 Cetuximab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1073.0 Palivizumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1076.0 Sildenafilum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1082.0 Trastuzumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1085.0 Erlotinib (część B wykazu leków refundowanych),
- 1096.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych),
- 1116.0 Natalizumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych),
- 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna (część C wykazu leków refundowanych),
- 1053.0 anagrelidum (część C wykazu leków refundowanych).

Tym samym założono, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o 25%. Kolejną propozycją wprowadzenia rozwiązań generujących oszczędności jest obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 15% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. W analizie wzięto pod uwagę preparaty, dla których w 2017 roku zostanie wydana kolejna decyzja administracyjna (szczegółowy wykaz leków uwzględnionych w powyższym rozwiązaniu, zawieracjących substancje czynne: Ribavirinum, Wemurafenib, Boceprevirum, Telaprevirum, Epoprostenol, Symeprevirum, Aflibercept, Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum, Dasabuvirum, Dabrafenibum, Ranibizumab, Aprepitantum, Dacarbazinum [nowa decyzja administracyjna w 2018 r.], znajduje się w AR wnioskodawcy w rozdziale 3.).

W poniższej tabeli porównano ze sobą wydatki dla płatnika publicznego, w związku z refundacją leku Keytruda, jakie oszacowano w AWB wnioskodawcy oraz możliwe oszczędności, wynikające z zastosowania mechanizmów zaproponowanych w analizie racjonalizacyjnej:

Tabela 38. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Kategorie kosztowe	VII-XII.2017	2018	2019
Wydatki*			
Oszczędności NFZ związane z wprowadzenie pierwszych odpowiedników do grup	73,02	155,48	171,78

Kategorie kosztowe	VII-XII.2017	2018	2019
Oszczędności NFZ związane z obniżeniem cen przy wydawaniu kolejnych decyzji refundacyjnych	25,66	51,82	52,99
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności			

*Analiza wpływu na budżet, wyniki inkrementalne z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatn ka publicznego

Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm uwolnienia środków publicznych umożliwia pokrycie wydatków (w wariancie podstawowym) poniesionych przez płatnika publicznego na refundację leku Keytruda sumarycznie dla 2 lat i 6 miesięcy refundacji.

Analitycy Agencji dodatkowo przedstawili wyniki dla wariantu maksymalnego uwzględnionego w AWB. W poniższej tabeli porównano ze sobą maksymalne wydatki dla płatnika publicznego, w związku z refundacją leku Keytruda (wariant F1 analizy wrażliwości) praz możliwe oszczędności, wynikające z zastosowania mechanizmu zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej:

Tabela 39. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej - wariant maksymalny AWB [mln zł]

Kategorie kosztowe	VII-XII.2017	2018	2019
Wydatki*			
Oszczędności NFZ związane z wprowadzenie pierwszych odpowiedników do grup	73,02	155,48	171,78
Oszczędności NFZ związane z obniżeniem cen przy wydawaniu kolejnych decyzji refundacyjnych	25,66	51,82	52,99
Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem zaproponowanych źródeł oszczędności			

Zgodnie z powyższymi wynikami zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm uwolnienia środków publicznych umożliwia pokrycie wydatków (w wariancie maksymalnym AWB) poniesionych przez płatnika publicznego na refundację leku Keytruda jedynie w I roku refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowany program lekowy został przeanalizowany przez analityków Agencji. Analitycy, podobnie jak eksperci kliniczni, nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w I linii leczenie NDRP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.06.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego pembrolizumab, Keytruda. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Dla większości instytucji podano informacje o aktualnie trwających ocenach dla leku Keytruda. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC (Szkocja)	I-liniowe leczenie zaawansowanego NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 u dorosłych chorych	Wydanie rekomendacji planowane na lipiec 2017 roku
NICE (Wielka Brytania)		Lek w trakcie oceny, rekomendacja planowana na czerwiec 2017 roku
AWMSG (Walia)		Lek aktualnie wyłączony z oceny.
NCPE (Irlandia)		Lek w trakcie oceny farmakoekonomicznej.
CADTH (Kanada)		Lek w trakcie oceny.

Na stronie IQWiG odnaleziono dokument dotyczący leku Keytruda w I-liniowym leczeniu przerzutowego NDRP z obecnością ekspresji PD-L1. Zgodnie z jego treścią stosowanie pembrolizumabu charakteryzuje się dodatkową korzyścią w porównaniu do stosowania chemioterapii opartej na cisplatynie lub karboplatynie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Keytruda 100 mg

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda 100 mg jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Dani stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla Keytruda 50 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	-	-
Belgia	Brak refundacji	-	-
Bułgaria	Brak refundacji	-	-
Chorwacja	Brak refundacji	-	-
Cypr	Brak refundacji	-	-
Czechy	Brak refundacji	-	-
Dania	Brak refundacji	-	-
Estonia	Brak refundacji	-	-
Finlandia	Brak refundacji	-	-
Francja	Brak refundacji	-	-
Grecja	Brak refundacji	-	-
Hiszpania	Brak refundacji	-	-
Holandia	Brak refundacji	-	-
Irlandia	Brak refundacji	-	-
Islandia	Brak refundacji	-	-
Liechtenstein	Brak refundacji	-	-
Litwa	Brak refundacji	-	-
Luksemburg	Brak refundacji	-	-
Łotwa	Brak refundacji	-	-
Malta	Brak refundacji	-	-
Niemcy	Brak refundacji	-	-
Norwegia	Brak refundacji	-	-
Portugalia	Brak refundacji	-	-
Rumunia	Brak refundacji	-	-
Słowacja	Brak refundacji	-	-
Słowenia	Brak refundacji	-	-
Szwajcaria	Brak refundacji	-	-
Szwecja	Brak refundacji	-	-
Węgry	Brak refundacji	-	-
Wielka Brytania	Brak refundacji	-	-
Włochy	Brak refundacji	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda 50 mg nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 43. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	[redacted]	Dr. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Chorób Płuc
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Wyższa skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową opartą na platynie: ▪ Przeżycie wolne od progresji (PFS), mediana – 10,3 mies. (pembrolizumab) vs 6 mies. (chemioterapia), p<0,001 ▪ Całkowite przeżycie, HR (CI95%) vs chemioterapia 0,60 (0,41- 0,89), mediana nie osiągnięta, przeżycie po 6 miesiącach 80.2% vs 74.4% odpowiednio dla pembrolizumabu vs standardowa terapia ▪ Poprawa ORR (45% vs 28%) dla pembrolizumabu vs standardowa chemioterapia ▪ Wykazano 6 całkowitych odpowiedzi u pacjentów leczonych pembrolizumabem Niższa częstotliwość występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią (73,4% vs 90% dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i 26,6% vs 53,3% dla 3,4 lub 5 stopnia) Możliwość określenia właściwej populacji chorych poprzez oznaczenie ekspresji PD-L1 na ≥50% komórek nowotworowych.	Pembrolizumab jest drugim po niwolumabie lekiem immunoterapeutycznym zarejestrowanym w Europie do leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuc. Rejestracja została oparta na wynikach badań KEYNOTE-024, w którym wykazano wydłużenie PFS w stosunki do leczenia chemioterapią (10,3 miesiąca vs 6,0 miesiąca) i wykazano podwyższenie wskaźn ka odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia chemioterapią (RR 44,8% vs 27,8%).
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	-	-
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem najczęściej występującym w Polsce. Jest również najczęstszą przyczyną zgonów wśród nowotworów złośliwych. Rokowanie w NDRP jest złe z krótkim przeżyciem, w stopniu IV ok 1 roku. Chorzy z Niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji aktywującej EGFR lub translokacji genu ALK mogą być obecnie leczeni standardową chemioterapią opartą na platynie. Jest to opcja leczenia o ograniczonej skuteczności i stosunkowo wysokiej toksyczności. **Pembrolizumab powinien być refundowany ze względu na wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa oraz udokumentowane czynniki predykcyjny tj. oznaczanie ekspresji PD-L1.**	,,Rak płuca należy do najbardziej rozpowszechnionych, najbardziej agresywnych i opornych na leczenie nowotworów na świecie. Dotychczasowe leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca miało charakter paliatywny. **Pembrolizumab daje szansę dla znacznej części pacjentów z zaawansowanym rakiem na przejście w długotrwałą fazę przewlekłą czyli częściową remisję/ stabilizacje wg. Kryteriów RECIST, czego nigdy na tak długo nie udawało się osiągnąć leczeniem chemioterapią. Na dotychczas stosowaną chemioterapię odpowiada 30% pacjentów z zaawansowanym NDRP. Wszyscy oni doznają niepożądanych działań ubocznych chemioterapii. Pembrolizumab zastosowany w pierwszej linii leczenia dodatkowo pozwoli na danie szansy tym chorym, u których po pierwszej linii leczenia chemioterapia nie mogła by być zastosowana (np. z powodu pogorszenia ECOG, czy nieodwracalnych CTC w III i IV stopniu). Ponadto lek ten charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa – powoduje istotnie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych w porównaniu do chemioterapii.** Zastosowanie programu lekowego z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia będzie wymagało powszechnego badania prawie wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP w kierunku poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych.

11.2. **Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

Brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.04.2017 r., znak PLR.4601.155.2017.KG (data wpływu do AOTMiT 26.04.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126

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

Problem zdrowotny

Rak płuca (ICD10 C34) obejmuje nowotwory oskrzeli (dróg oddechowych) oraz miąższu płucnego (pęcherzykow płucnych).

Rak płuca stanowi około 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Liczba zarejestrowanych zachorowań w Polsce na raka płuca na podstawie danych zawartych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2014 roku wynosiła 22 003, w tym 7 322 stanowiły kobiety oraz 14681 mężczyźni. Średnia wieku zachorowań wynosi 60 lat. Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę około 30% wszystkich zgonów z powodów nowotworów złośliwych, u mężczyzn i 15% u kobiet.

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Jeśli wystąpią jakieś symptomy to są one podobne do pospolitych objawów wielu chorób, takich jak: infekcje dróg oddechowych, zapalania płuc, gruźlicy i innych.

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 miąższu 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.

Chemioterapia jako jedyna metoda stosowana u chorych z rozsiewem nowotworu, pozwala nieznacznie wydłużyć czas przeżycia oraz zmniejszyć dolegliwości. Z powodu dużej toksyczności, chemioterapia może być stosowana u chorych w dobrym stanie sprawności.

Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) i immunoterapia to nowa metoda systemowego leczenia wykorzystująca jako cel swoiste zmiany molekularne w komórkach nowotworu. W leczeniu NDRP zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia stosuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). W ostatnich latach wykazano skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu – przeciwciał blokujących receptor programowanej śmierci PD-L1, który pełni funkcje negatywnego regulatora odpowiedzi immunologicznej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako alternatywną technologię medyczną wybrał standardową chemioterapię dwulekową (SoC) zawierającą związki platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Jest to opcja refundowana w Polsce i zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym, bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie *KEYNOTE-024* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w dawce 200mg co 3 tygodnie ze standardowym leczeniem w postaci chemioterapii (SoC) opartej na platynie, u pacjentów uprzednio nie leczonych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK oraz 5

przeglądów systematycznych (Costa 2016, Jia 2015, Nishino 2016, Rahmana z 2016a, Rahmana z 2016b), których przedmiotem oceny było bezpieczeństwo stosowania PEMBR.

W porównaniach zawartych w AKL wnioskodawcy wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów stosujących PEMBR charakteryzujących się obecnością ≥50% komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS ≥50%) terapia PEMBR przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu o 40% (porównanie bezpośrednie z SoC) jak i czasu wolnego od progresji choroby o 50% (w porównaniu bezpośrednim: 10,3 mies. vs 6,0 mies.).

Odnośnie oceny jakości życia, stosowanie PEMBR w porównaniu do SoC spowodowało mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie: globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. W zakresie oceny objawów ze skali podstawowej formularza EORTC QLQ-C30 istotnie statystycznie korzyści ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z SoC wykazano w przypadku: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, utraty apetytu występowania zaparć. Istotnie statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie objawów w skali dostosowanej do raka płuca EORTC QLQ-LC13 odnotowano w przypadku: duszność, neuropatii obwodowej, łysienia i bólu w klatce piersiowej. W przypadku bólu ramienia lub barku odnotowano IS różnice na korzyść SoC. W funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym różnice pomiędzy PEMBR i SoC były znikome.

Odsetek osób w grupie PEMBR, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie w porównaniu bezpośrednim był o 17% wyższy niż w grupie SoC (45% vs 28%). U 6 (4%) pacjentów w grupie PEMBR, oraz u jednego (<1%) pacjenta w grupie SoC wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie. Wśród pacjentów z PD-L1 TPS ≥ 50% stosujących PEMBR odnotowano nieistotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w porównaniu do stosujących SoC, gdzie ilość zgonów w grupie PEMBR i SoC wynosiła odpowiednio 6 i 9.

Ponadto w badaniu *KEYNOTE-024* przedstawiono również informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu przerwania terapii u pacjentów z NDRP (PD L1 TPS ≥50%). Ryzyko przerwania terapii niezależnie od przyczyny w grupie PEMBR było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy SoC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka przerywania terapii z powodu działań niepożądanych oraz z powodu progresji choroby. Także ze względu na wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofanie z badania na podstawie decyzji lekarskiej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic miedzy grupami PEMBR i SoC.

Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała przewagę terapii PEMBR nad standardową terapią SoC. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie SoC (73% vs 90%). Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem o podłożu immunologicznym (IMAE) w grupie PEMBR występowały częściej niż w grupie SoC (29% vs 5%), co związane jest z faktem, że pembrolizumab jest lekiem działającym na układ immunologiczny. Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, występujących w grupie leczonej PEMBR zaliczamy niedoczynność i nadczynność tarczycy (9%, 8%) oraz zapalenie płuc (6%),reakcje związane z wlewem (5%) oraz ciężką reakcję skórną (4%). Z kolei do najczęściej występujących AE, wśród chorych leczonych SoC należały: anemia (44%), nudności (43%), zmęczenie (29%) oraz zmniejszony apetyt (26%). Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie PEMBR występowały w takiej samej częstości jak w grupie SoC (21%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3-5 w grupie PEMBR było: ciężka reakcja skórna (4%), biegunka (4%) i zapalenie płuc (3%), natomiast u chorych leczonych SoC: zmniejszenie liczby płytek krwi (6%) oraz małopłytkowość (5%). Pozostałe AE występowały sporadycznie w obu grupach..

Zgodnie z ChPL Keytruda do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (22%), świąd (15%), wysypka (13%), biegunka (12%) oraz nudności (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego takie jak: zapalenie płuc (3,5%), zapalenie jelita grubego (1,8%) czy zapalenie wątroby (0,6%) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy użyteczności kosztów pembrolizumab (PEMBR) porównano z terapią standardową (SoC), obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (cisplatyna i karboplatyna). Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Cena progowa wynosi z perspektywy NFZ [redacted] z uwzględnieniem RSS i [redacted] bez uwzględniania RSS. Analogiczne ceny progowe z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted]. Powyższe ceny zostały oszacowane dla opakowania 100 mg – ceny progowe dla opakowania 50 mg wynoszą

dokładnie połowę powyższych wartości. Należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy oszacowaniami z i bez RSS wynikają z różnego sposobu szacowania kosztów SoC (w wariancie z RSS w oparciu o komunikaty DGL), nie z samego mechanizmu RSS. Oszacowana wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie jednokierunkowej w jednym scenariuszu doszło do zmiany wnioskowania. Przyjęcie rozkładu log-normalnego dla OS w ramieniu SoC prowadziło do uznania PEMBR za technologię zdominowaną (droższą i gorszą od komparatora). Do zmiany wnioskowania dochodziło niezależnie od perspektywy analizy oraz uwzględnienia RSS. Analiza probabilistyczna zdecydowanie potwierdza stabilność wyników – 99,9% wyników symulacji wskazuje, że PEMBR jest technologią droższą i skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy obecnie obowiązującym progu jest bliskie zera.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją preparatu Keytruda (pembrolizumab) w terapii dorosłych pacjentów w terapii w 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, programmed death protein 1 ligand) w przynajmniej 50% komórek nowotworu, przy nieobecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genu ALK.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet płatnika refundacja leku Keytruda wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla NFZ: w wariancie bez RSS wyniosą one ok. [redacted] w I roku, [redacted] w II roku refundacji, oraz [redacted] w II roku refundacji. W wariancie z RSS ok. [redacted] w I roku, [redacted] w II roku oraz [redacted] w III roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy, podobnie jak ekspert kliniczny, nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Dla większości instytucji (SMC, NICE, NCPE, CADTH) podano informacje o aktualnie trwających ocenach dla leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Problem zdrowotny	
Szczeklik 2016	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Kraków: Medycyna Praktyczna 2016
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/
Badania pierwotne	
KEYNOTE-024	Reck M, et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 375(19) 2016:1823–1833. (publ kacja główna)
	Julie R. Brahmer, Maya Gottfried, Xiaoyun Li, Margaret Smith, Reshma A. Rangwala, Mary E. O'Brien. (2015) P1.01-078 Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1-Strong-Positive NSCLC (Poster sessions). Journal of Thoracic Oncology 10(9):S407–S760.
	Brahmer JR, et al., KEYNOTE-024: Phase III trial of pembrolizumab (MK-3475) vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that expresses programmed cell death ligand 1 (PD-L1). J. Clin. Oncol. 33 (suppl; abstr TPS8103)
	Brahmer JR, et al., Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%: Data from KEYNOTE-024 (Abstract under Embargo until December 7, 7:00 CET)
	Reck M. (2016) KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50% (abstract for LBA8_PR, ESMO Conference in Copenhagen, Denmark).
	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024). NCT02142738. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=MK-3475&rank=34 (08.06.2017).
Badania wtórne	
Costa 2016	Costa R, et al., Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal ant bodies in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Oncotarget. (2016)
Jia 2015	Jia M. et al., Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. J Thorac Dis 7(3):455–461, 2015
Nishino 2016	Nishino M. et al., Incidence of Programmed Cell Death 1 Inh bitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2(12):1607–1616, 2016
Rahman 2016a	Abdel-Rahman O.,Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. Immunotherapy 2016
Rahman 2016b	Abdel-Rahman O. et al., Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016
Rekomendacje kliniczne	
NCL	National Cancer Institute https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_118 (dostęp: 08.06.2017)
NCCN 2017	The National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Version 6.2017- maj, 2017
ASCO 2015	Master G.A. et al., Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol 33, no 30, october 2015
ESMO 2016	Novello S. et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of lung cancer, luty 2014 http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf (dostęp:08.06.2017)
Inne	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (22/05/2017)
EMA	EMA. Extension of indication variation assessment report. Keytruda 2016. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf
AOTMiT 2016	AWA AOTMiT - OT.4351.38.2016 r. Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/AWA/OT.4351.38.2016_KEYTRUDA_pembrolizumab_BIP.pdf, (dostęp: 08.06.2017).

Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. Value in Health 13(2):289–297
SPR AOTMiT 3/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/SRP/U_1_3_160107_stanowisko_3_Keytruda_w_ref.pdf (dostęp: 08.06.2017)
REK AOTMiT 2/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/148/REK/RP_2_2016_Keytruda.pdf (dostęp: 08.06.2017)
SPR AOTMiT 2/2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/SRP/U_1_2_170109_stanowisko_2_Keytruda_w_ref.pdf (dostęp: 08.06.2017)
REK AOTMiT 3/2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/207/REK/RP_Keytruda_3_2017_KW.pdf (dostęp: 08.06.2017)
IQWiG 2015	https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Barni 2015	Barni S. et al., Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lungcancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3(research for the identification of the most effective and highlyaccepted clinical guidelines for cancer treatment) study; Lung Cancer 90 (2015) 234–242
Schnabel 2012	Schnabel PA. et al., Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME); Lung Cancer 78 (2012) 263– 269
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

14. Załączniki

1. Uzgodniony projekt programu lekowego
2. Analiza problemu decyzyjnego, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
3. Analiza kliniczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
4. Analiza ekonomiczna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
5. Analiza wpływu na budżet, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, luty 2017 r.
6. Analiza racjonalizacyjna, Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wersja 1.0, [redacted], HTA Consulting, Kraków, 2017 r.

15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Chemioterapia - karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,5	42,53	42,53	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,4	147,42	147,42	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270	283,5	283,5	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,2	45,36	45,36	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,4	107,4	bezpłatny	0
Chemioterapia - cisplatyna							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,8	6,8	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,8	68,04	68,04	bezpłatny	0
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	1548	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,4	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,6	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,2	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,6	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,2	272,16	272,16	bezpłatny	0
Chemioterapia - gemcytabina							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,5	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,2	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,2	102,06	102,06	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,4	204,12	204,12	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,8	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,9	176,9	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216	226,8	226,8	bezpłatny	0
Chemioterapia - ifosfamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,5	228,5	bezpłatny	0
Chemioterapia - paklitaksel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,4	317,52	317,52	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108	113,4	113,4	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162	170,1	170,1	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324	340,2	340,2	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,2	272,16	272,16	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0
Chemioterapia - winorelbina							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,2	555,66	555,66	bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646	2778,3	2778,3	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648	680,4	555,66	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296	1360,8	1360,8	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54	56,7	55,57	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270	283,5	277,83	bezpłatny	0
Program lekowy - pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,1	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	561,6	589,68	584,01	bezpłatny	0
PemetreksedAdamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808	2948,4	2920,05	bezpłatny	0
PemetreksedAdamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616	5896,8	5840,1	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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
PemetrexedAccord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,5	4380,08	4380,08	bezpłatny	0
PemetrexedAlvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,2	584,01	584,01	bezpłatny	0
PemetrexedAlvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781	2920,05	2920,05	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	432	453,6	453,6	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	2160	2268	2268	bezpłatny	0
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,2	584,01	584,01	bezpłatny	0
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781	2920,05	2920,05	bezpłatny	0
PemetrexedSandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562	5840,1	5840,1	bezpłatny	0
Program lekowy - kryzotynib							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004484	26018,19	27319,10	27319,10	bezpłatny	0
Xalkori, 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