



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
pembrolizumabem (ICD-10: C34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.40.2017

Data ukończenia: 23.11.2017 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 2016 poz. 1764) 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 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 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

ACP	Adviescommissie Pakket
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego
AMSTAR	skala oceny jakości badań klinicznych
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BG	Bundesministerium für Gesundheit
BHCKC	Belgian Health Care Knowledge Centre
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CK19	cytokeratyna
CTC	Common Toxicity Criteria
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów-użyteczności
DCT	docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOR	odpowiedź na leczenie i czas jej trwania
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EGFR	receptory nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia
EORTC QLQ-LC13	kwestionariusz oceny jakości życia
EQ-5D-3L	kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GE	grupa ekspertów
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard względny
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów
IKT	inhibitor kinazy tyrozynowej

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCSS	Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	Powszechna Terminologia Zdarzeń Nieporządkanych National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
NSE	enoleaza neuronowa
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OMZ	obwieszczenie Ministra Zdrowia
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (Overall response rate)
OS	przeżycie całkowite
PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
PEMBR	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji
PMX	pemetreksed
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane badania kliniczne
RD	różnica ryzyk
ROS1	receptor kinazy tyrozynowej (kodowana przez gen ROS1)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

SD	odchylenie standardowe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TPS	tumour proportion score
TTF	czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
TTP	czas do wystąpienia progresji
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm..)
VATS	radykalna resekcja miąższu płucnego wykonana metodą otwartą lub wideoskopową
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	62
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
14.	Źródła.....	67
15.	Załączniki.....	71
15.1.	Analizy wnioskodawcy.....	71
15.2.	Aktualnie refundowane leki	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.09.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.763.2017.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.09.2017 r., znak PLA.4604.763.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 21.09.2017 r.), 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. z 2017 r. poz. 1844) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.10.2017 r., znak OT.4351.40.2017.JM.KP.ALW.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.10.2017 r. (pismem z dnia 27.10.2017 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, sierpień 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków 2017.

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 [ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126
Kod ATC	L01XC18 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
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 (NDRP): Pacjentów z NDRP należy kwalifikować do leczenia na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej potwierdzonej zvalidowanym testem. Dawkowanie u pacjentów z NDRP stosujących wcześniej chemioterapię: Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Ponadto, do obrotu dopuszczony jest produkt Keytruda w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka. [ChPL Keytruda]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2015 r., EU/1/15/1024/002, EMA Rejestracja we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce 29.07.2016 r.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak: Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.</p> <p>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, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p>Chłoniak Hodgkina: Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem vedotin (ang. BV, <i>brentuximab vedotin</i>), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu (▼).</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt Keytruda był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 r. we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:C34)” w ramach programu lekowego. Ocenie podlegała natomiast inna postać i dawka leku (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka) niż oceniana w niniejszej AWA. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 09.01.2017 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka 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. Jednocześnie, Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka proponując własny.”</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„(...) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wielośrodkowego, randomizowanego badania Keynote 010. W badaniu tym pembrolizumab porównywano z chemioterapią docetaxelem. W populacji wnioskowanej tj. u chorych stosujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. charakteryzujących się obecnością $\geq 50\%$ komórek z ekspresją PD-L1 (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) immunoterapia przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu o 46% w porównaniu bezpośrednim z docetaxelem, mediana przeżycia 14,9 mies. vs 8,2 mies. (...) Tolerancja leczenia była zadowalająca, zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem w grupie otrzymującej pembrolizumab 2mg/kg m.c. występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonych docetaxelem (63% vs 81%). Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do docetaxelu spowodowało też mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznych. Należy jednak zauważyć, że w przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w grupie leczonych pembrolizumabem znamienne częściej wystąpiły niedoczynność i nadczynność tarczycy.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka współczynnik k ICUR dla porównania z pembrolizumabu z docetaxelem, jak i pemetrekselem, znacząco</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	przekracza próg przyjęty dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce (...)."
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 09.01.2017 r.</p>	<p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetaxelu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetreksesem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalif kowano pacjentów względem ekspresji PD-L1. (...) utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetreksesem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z nieuwzględnieniem kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu wnioskowanej technologii niż w ramieniu docetakselu (...) oraz uwzględnieniem porównania z pemetreksesem dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo nie wykonania tego porównania w analizie klinicznej. (...) Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli (...).”</p>

Ponadto, preparat Keytruda (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka) był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2017 r. w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:C34)”. Rada Przejrzystości (nr 61/2017 i nr 62/2017 z dn. 19.06.2017 r.) oraz Prezes Agencji (nr 37/2017 z dn. 23.06.2017 r.) uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ww. wskazaniu. W 2015/2016 r. produkt Keytruda oceniono także w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”. Rada Przejrzystości (nr 3/2016 z dn. 07.01.2016 r.) oraz Prezes Agencji (nr 2/2016 z dn. 07.01.2016 r.) uznali za zasadne objęcie refundacją produktu Keytruda w niniejszym wskazaniu, 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.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	aktualnie istniejąca 1143.0 - Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

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

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie patomorfologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie klinicznie w stopniach IIIB (stan wykluczający możliwość zastosowania leczenia o założeniu potencjalnie radykalnym – resekcja, radiochemioterapia lub radioterapia) lub IV; 3) potwierdzona obecność ekspresji PDL-1 – wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% lub więcej; 4) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji RECIST; 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; 6) nieskuteczne wcześniejsze przynajmniej jedno systemowe leczenie farmakologiczne (chemioterapia lub inhibitor EGFR lub inhibitor ALK) niedrobnokomórkowego raka płuca lub brak tolerancji niepozwalający na jego kontynuację. Za leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 7) niestosowanie wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca; 8) nieobecność wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia; 9) wiek powyżej 18. roku życia; 10) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG; 11) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 12) wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny w surowicy nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; c) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; 13) czynność tarczycy prawidłowa lub w trakcie wyrównywania farmakologicznego 14) brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby oceniona według aktualnych kryteriów skali RECIST; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3. lub 4. stopnia według kryteriów CTC (ang. 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	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone są zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona ekspresja PD-L1 za pomocą metody immunohistochemicznej; 2) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej; 3) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, pozytonowa tomografia emisyjna) w zależności od sytuacji klinicznej; 4) pomiar masy ciała; 5) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 6) ocena sprawności w skali ECOG; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek; b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT, AST), bilirubina całkowita, kreatynina, TSH.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa umożliwiająca ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, co 9-12 tygodni lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, pozytonowa tomografia emisyjna) w zależności od sytuacji klinicznej co 9-12 tygodni lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 3) badania laboratoryjne co 6 – 12 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> 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.
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja ujęta w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet odpowiada populacji wnioskowanej. Zaznaczyć trzeba, iż wnioskowane wskazanie jest węższe od zarejestrowanego, m.in. pod względem PD-L1 (PD-L1 TPS \geq 50%).

W przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla pembrolizumabu (refundacja zgodnie z projektem programu lekowego), lek ten kwalifikował się będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. Produkt leczniczy Keytruda ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, w ramach istniejącego już programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C 34)”, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Ponadto, program lekowy umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia dzieli się na:

1. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków.
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

[Szczeklik 2016]

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie opublikował danych z lat 2015-2016.

Tabela 6. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [dane KRN]

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Łącznie	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 7. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [dane KRN]

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
łącznie	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy [Szczekliki 2016, KRN 2014, AWA OT.4351.38.2016, NCCN 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” od II linii leczenia, zgodnie z danymi NFZ z SMPT

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	Łącznie
pemetreksed	136	128	131	129	94	618
docetaksel	356	164	-	-	-	520
erlotyn b	64	40	18	27	17	166
gefitynib	-	10	12	16	13	51
kryzotynib	-	-	-	1	30	31
łącznie	555	338	161	172	154	1 380

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- Cancer Care Ontario (CCO), (www.cancercare.on.ca);
- Alberta Health Services (AHS), (www.albertahealthservices.ca);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Ponadto przeszukano stronę Prescrire International (PI) (<http://english.prescrire.org/en>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17 i 20.11.2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: non-small cell lung cancer. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 12 organizacji. Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia NDRP od II linii leczenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
<p>GE 2014 (Polska)</p>	<p>Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia dla stosowania innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.</p> <p>W przypadku mutacji genu EGFR leczenie inbitorami kinazy tyrozynowej (IKT) zarówno w I, jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii EGFR w komórkach nowotworu jest wątpliwa. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwala na zalecanie stosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego NDRP.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>												
<p>PTOK 2014 (Polska)</p>	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy IKT EGFR (gefitynibu lub erlotynibu), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej i preferencji chorego.</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia II linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib) (w badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach II linii leczenia). Stosowanie paklitakselu i innych – poza docetakselem i pemetreksedem – leków cytotoksycznych w ramach II linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie II linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych pow. kł. wcześniejszej chemioterapii. Pemetreksed w ramach II linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib z rearanżacją genu ALK. Czas trwania leczenia II linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.</p> <p>W ramach III linii leczenia chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, można rozważyć stosowanie erlotyn bu lub gefitynibu.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>												
<p>ESMO 2016 i 2017 (Europa)</p>	<p>U pacjentów z NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z kliniczną lub radiologiczną progresją po chemioterapii I linii, należy stosować chemioterapię II linii [I, A]. Porównywalną opcją w II linii leczenia jest terapia składająca się z pemetreksedu lub z docetakselu [I, B]. Niwolumab zaleca się m.in. u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, także z ekspresją PD-L1 [I, B]. Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest opcją terapeutyczną u pacjentów z gruczolakorakiem, szczególnie u tych z progresją w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii w I linii [II, B]. Terapia skojarzona ramucirumabu z docetakselem jest opcją leczenia u pacjentów z NDRP, z progresją po I linii leczenia, w stanie sprawności 0-2, bez względu na histologię [I, B]. Pembrolizumab zaleca się u pacjentów, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie, z ekspresją PD-L1 [I, A].</p> <p>U pacjentów niedopasowanych do chemioterapii, o nieznanym statusie EGRF lub z dzikim typem EGFR, potencjalną opcją leczenia może być erlotyn b [III, C]. Można go także zastosować jako II linię leczenia w czasie progresji na chemioterapię opartą na platynie u pacjentów z mutacją EGFR [I, A]. Ozymertyn b jest zalecany, u pacjentów z oporną mutacją EGFR T790M, po leczeniu IKT EGFR [III, A]. W sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania ponownej biopsji lub gdy nie wykryto mutacji EFGR T790M u pacjentów, z progresją po IKT EGFR, standardem opieki jest chemioterapia (dwuskładnikowa) oparta na platynie [I, A].</p> <p>Każdy pacjent z NDRP z rearanżacją ALK powinien otrzymać kryzotyn b jako kolejną linię terapii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej [I, A]. U pacjentów z progresją na IKT ALK zaleca się zastosowanie inhibitorów drugiej generacji, takich jak: kerytynib, alektynib [III, A].</p> <table border="1" data-bbox="421 1731 1455 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="421 1731 619 1771">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="619 1731 1455 1771">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="421 1771 619 1809">A</td> <td data-bbox="619 1771 1455 1809">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1809 619 1870">B</td> <td data-bbox="619 1809 1455 1870">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1870 619 1930">C</td> <td data-bbox="619 1870 1455 1930">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1930 619 1968">D</td> <td data-bbox="619 1930 1455 1968">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="421 1968 619 2002">E</td> <td data-bbox="619 1968 1455 2002">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane
Siła rekomendacji	Definicja												
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja												
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane												
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna												
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane												
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Jakość dowodów	Definicja
	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
SIGN 2014 (Szkocja)	W II linii leczenia systemowego pacjentów z NDRP, z dobrym stanem ogólnym 0-2, z nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii, powinno się rozważyć monoterapię: docetakselem lub erlotynibem [A]. Pemetrekseks powinien być rozważony w II linii u pacjentów z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP, po wcześniejszym leczeniu [A].	
	Siła rekomendacji	Definicja
	A	Co najmniej jeden dowód stopnia 1 ++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu), które bezpośrednio dotyczą docelowej populacji lub dowody składające się głównie z badań stopnia 1+ (metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu), mające bezpośrednie odniesienie się do populacji docelowej i spójne wyniki.
NICE 2011 (Wielka Brytania)	<p>Chemioterapia powinna być oferowana pacjentom ze stadium III lub IV NDRP w dobrym stanie ogólnym (WHO 0-1 lub w skali Karnofsky'ego 80-100), w celu poprawy przeżycia, kontroli choroby i jakości życia.</p> <p>Chemioterapia w przypadku zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją jednego leku trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel i winorelbina) i platyny. Może być podawana karboplatyna lub cisplatyna, z uwagi na ich poziom toksyczności i skuteczność. U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny, może zostać zastosowana chemioterapia z lekiem trzeciej generacji w monoterapii.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie docetakselu w monoterapii, jeśli leczenie II linii jest odpowiednie dla pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nawrót choroby wystąpił po wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>	
KCE 2013 (Belgia)	Poziom dowodów	Definicja
	wysoki	Pewność, że prawdziwy efekt jest bliski temu oszacowanemu (RCT bez istotnych ograniczeń lub przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)
	umiarkowany	Umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie bliski temu oszacowanemu, ale jest możliwe, że jest zupełnie inaczej (RCT z istotnymi ograniczeniami lub wyjątkowo przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)
	niski	Pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)
	bardzo niski	Bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu: jest prawdopodobne, że rzeczywisty efekt jest zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)
NCCN 2017 (Stany Zjednoczone)	<p>Pacjenci z NDRP, z pozytywną mutacją EGFR, po progresji na erlotynib, afatynib lub gefitynib stosowany w ramach I linii leczenia, mogą rozważyć: miejscową terapię lub kontynuować erlotynib, afatynib lub gefitynib (w przypadku braku objawów lub z objawami uogólnionymi ze zmianami izolowanymi) lub ozymertyn b (w przypadku mutacji T790M) [kategoria 1] (w sytuacji braku objawów lub z objawami uogólnionymi z wieloma zmianami), afatynib z cetuksymabem (w sytuacji objawów uogólnionych z wieloma zmianami). Pacjenci z NDRP, z pozytywną mutacją EGFR, po progresji na ozymetrynib mogą rozważyć: miejscową terapię lub kontynuować ozymetrynib (w przypadku braku objawów lub z objawami uogólnionymi ze zmianami izolowanymi).</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>Pacjenci z rearanżacją ALK, po progresji na I linię leczenia, mogą rozważyć: miejscową terapię, kontynuować alektynib, kryzotyn b lub cerytynib (w przypadku braku objawów lub objawów uogólnionych ze zmianami izolowanymi) lub też cerytynib, alektynib lub brigatynib (jeżeli nie były wcześniej podawane; w przypadku braku objawów lub wielu zmian).</p> <p>Pacjencie z mutacją BRAF V600E, po progresji na I linię leczenia, mogą rozpocząć leczenie dabrafenibem z trametynibem (jeżeli nie był wcześniej stosowany).</p> <p>Pacjenci z gruczolakorakiem, rakiem olbrzymiokomórkowym i bez ustalonego podtypu oraz z rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności 0-2, po progresji I linii leczenia mogą otrzymywać: systemowe inhibitory immunologicznego wychwytu (preferowane); niwolumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1], lub atezolizumab [kategoria 1]; inne systemowe terapie: docetaksel, gemcytabinę, ramucirumab+docetaksel (we wszystkich typach raków) lub pemetreksed (w raku niepłaskonabłonkowym).</p> <p>Dalszymi opcjami leczenia, w przypadku kolejnej progresji, jest najlepsza opieka paliatywna lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>[Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej].</p> <table border="1" data-bbox="422 645 1452 925"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 645 635 683">Kategoria dowodów</th> <th data-bbox="635 645 1452 683">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="422 683 635 745">Kategoria 1</td> <td data-bbox="635 683 1452 745">W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 745 635 808">Kategoria 2A</td> <td data-bbox="635 745 1452 808">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 808 635 871">Kategoria 2B</td> <td data-bbox="635 808 1452 871">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 871 635 925">Kategoria 3</td> <td data-bbox="635 871 1452 925">W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
Kategoria dowodów	Definicja										
Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.										
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.										
<p>ASCO 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W II linii leczenia pacjentów z NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1 i z dobrym stanem sprawności 0 lub 1 (odpowiedni 2): <ul style="list-style-type: none"> - z wysoką ekspresją PD-L1 i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali I linię chemioterapii i nie dostali immunoterapii zaleca się do stosowania monoterapię: niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. - z negatywną lub nieznaną ekspresją PD-L1 i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali wcześniej I linię chemioterapii, niwolumab lub atezolizumab zaleca się różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. - nie są zalecane inne inhibitory punktów kontrolnych lub ich kombinacje czy immunoterapie z chemioterapią. - którzy w I linii leczenia otrzymali immunologiczny inhibitor zaleca się różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej (opartej na platynie [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub nie opartej na platynie [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]). - z przeciwwskazaniem do immunologicznego inhibitora po I linii leczenia, zaleca się do stosowania docetaksel [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]. - z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali wcześniej pemetreksedu, zaleca się go do stosowania [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana]. • z mutacjami EGFR: <ul style="list-style-type: none"> - z progresją po I linii leczenia opartej na IKT i obecnością odpornej mutacji T790M zaleca się ozymertynib [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna], a bez mutacji T790M – dublet platyny [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]. - którzy otrzymali IKT w I linii leczenia i mieli wstępną odpowiedź, a następnie doświadczyli wolnej lub minimalnej progresji choroby w odosobnionych miejscach, opcją terapeutyczną jest IKT EGFR z terapią miejscową dla odizolowanych miejsc [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba]. • z rearanżacją ROS1: <ul style="list-style-type: none"> - którzy nie otrzymali wcześniej kryzotynibu, jest on zalecany [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana]. - którzy otrzymali wcześniej kryzotynib zaleca się terapię opartą na platynie z lub bez bewacyzumabu [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana]. • z mutacjami BRAF: <ul style="list-style-type: none"> - bez wcześniejszej immunoterapii i z wysoką ekspresją PD-L1 zaleca się: atezolizumab, niwolumab lub pembrolizumab [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba]. - z wcześniejszą immunoterapią zaleca się monoterapię dabrafenibem lub w skojarzeniu z trametynibem w III linii leczenia jako opcję [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana]. <p>W III linii leczenia pacjentów z NDRP:</p>										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<ul style="list-style-type: none"> • bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1, z rakiem płaskonabłonkowym, w dobrym stanie sprawności 0-1 (i właściwy 2), którzy otrzymali chemioterapię z lub bewecyzumabu i immunoterapię opcjami leczenia są pemetreksed lub docetaksel [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]. • z mutacjami EGFR, którzy otrzymali wcześniej inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR i chemioterapię oparta na platynie nie ma wystarczających danych do zalecania immunoterapii jako preferencyjnej do chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba]). <p>W IV linii leczenia powinno się rozważyć leczenie eksperymentalne, udział w badaniu klinicznym i kontynuować najlepszą opiekę paliatywną.</p> <table border="1" data-bbox="422 533 1452 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 533 635 571">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="635 533 1452 571">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="422 571 635 654">Wysoka</td> <td data-bbox="635 571 1452 654">Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 654 635 736">Średnia</td> <td data-bbox="635 654 1452 736">Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 736 635 842">Słaba</td> <td data-bbox="635 736 1452 842">Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <th data-bbox="422 842 635 880">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="635 842 1452 880">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="422 880 635 963">Wysoka</td> <td data-bbox="635 880 1452 963">Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 963 635 1046">Średnia</td> <td data-bbox="635 963 1452 1046">Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1046 635 1128">Niska</td> <td data-bbox="635 1046 1452 1128">Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="422 1128 635 1182">Niewystarczająca</td> <td data-bbox="635 1128 1452 1182">Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.	Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.	Słaba	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.	Jakość dowodów	Definicja	Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.
Siła rekomendacji	Definicja																		
Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.																		
Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.																		
Słaba	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.																		
Jakość dowodów	Definicja																		
Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.																		
<p>CHEST 2013 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Pacjentom w IV stadium NDRP, z dobrym stanem sprawności (0-2 wg ECOG) w II linii leczenia zaleca się erlotyn b lub docetaksel (lub ekwiwalent pojedynczego leku, taki jak: pemetreksed) [stopień 1A]. U tych pacjentów w III linii leczenia jest zalecany erlotyn b (który poprawia przeżycie w porównaniu do BSC) [stopień 1B]. U starszych pacjentów (70-79 lat) z dobrym stanem ogólnym i ograniczonymi chorobami współistniejącymi zaleca się leczenie kombinacją dwoma lekami z karboplatiną (podawaną co miesiąc) i paklitaksemem (podawaną co tydzień) [stopień 1A].</p> <p>Nie podano definicji stopnia rekomendacji.</p>																		
<p>CCO 2016 (Kanada)</p>	<p>W II linii leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem zaleca się niwolumab (u wszystkich pacjentów) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1) nad docetakselem, erlotyn b, gefitynibem lub pemetreksedem. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem niwolumab (u wszystkich pacjentów) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1) są preferowane nad docetakselem, erlotyn b lub gefitynibem. Pacjentom z mutacjami EGFR, którzy nie odpowiedzieli na I linię leczenia IKT EGFR zaleca się kombinację chemioterapii cytotoksycznej, stosowane w ramach I linii leczenia lub IKT EGFR trzeciej generacji takie jak: ozymertyn b u pacjentów z mutacją T790M. Pacjenci z mutacjami EGFR, którzy otrzymali IKT EGFR w ramach I linii leczenia i doświadczyli progresji po wstępnej odpowiedzi mogą być przełączeni na chemioterapię lub IKT EGFR trzeciej generacji taki jak: ozymertyn b u pacjentów z mutacją T790M. U pacjentów z rearanżacją ALK i progresją po kryzotyn bie, stosowanym w I linii leczenia, można zaproponować chemioterapię lub kerytynib.</p> <p>W III linii leczenia pacjentom, którzy nie otrzymali erlotynibu lub gefitynibu i mają stan sprawności 0-3 zaleca się erlotyn b. Pacjentom z niepłaskonabłonkowym rakiem i progresją po niwolumabie lub pembrolizumabie zaleca się docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed. Pacjentom z płaskonabłonkowym rakiem i progresją po niwolumabie lub pembrolizumabie zaleca się docetaksel, erlotynib lub gefitynib.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>																		
<p>AHS 2012 i 2013 (Kanada)</p>	<p>Pacjenci z NDRP (III stadium), u których rezerwa płucna wyklucza zastosowanie radykalnej radioterapii, zaleca się paliatywną chemioterapię i/lub radioterapię. W ramach II linii chemioterapii zaleca się do stosowania: docetaksel, erlotynib lub pemetreksed.</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium) w II lub kolejnych liniach leczenia zaleca się monoterapię docetakselem lub erlotynibem w płaskonabłonkowym raku lub monoterapię lekiem, który nie był jeszcze zastosowany. Kryzotynib został zatwierdzony, przez pCODR, do stosowania w II linii terapii u pacjentów, którzy posiadają rearanżację genu ALK.</p>																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	Siła zaleceń nieokreślona.						
CA 2016 (Australia)	U niewyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych, w ramach II linii leczenia można zastosować chemioterapię docetakselem (preferowany w płaskonabłonkowym raku) lub pemetrekselem (preferowany w niepłaskonabłonkowym raku) [stopień B]. U tych pacjentów zamiast chemioterapii można podać erlotyn b [stopień B]. W ramach II linii leczenia zaawansowanego NDRP jest zalecany dublet [stopień A]. U niewyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy otrzymali wcześniej dwie linie leczenia można zastosować erlotyn b [stopień B]. Pacjenci z mutacjami EGFR powinni być leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR [stopień A].						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień rekomendacji</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Dowód: jedno lub więcej badań z I poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub kilka badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Dowód: jedno lub więcej badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub przegląd systematyczny/kilka badań z III poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień rekomendacji	Opis	A	Dowód: jedno lub więcej badań z I poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub kilka badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;	B	Dowód: jedno lub więcej badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub przegląd systematyczny/kilka badań z III poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;
	Stopień rekomendacji	Opis					
A	Dowód: jedno lub więcej badań z I poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub kilka badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;						
B	Dowód: jedno lub więcej badań z II poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu lub przegląd systematyczny/kilka badań z III poziomu wiarygodności z niskim ryzykiem błędu; zgodność: wszystkie wyniki badań są zgodne;						

AHS – Alberta Health Services, **ASCO** – American Society of Clinical Oncology, **CA** – Cancer Australia, **CCO** – Cancer Care Ontario, **CHEST** – American College of Chest Physicians, **ESMO** – European Society for Medical Oncology, **GE** – grupa ekspertów, **KCE** – Belgian Health Care Knowledge Centre, **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia NDRP zaleca się do stosowania: pemetrekselem (w raku niepłaskonabłonkowym), docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, **pembrolizumab**, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1), nintedanib z docetakselem (w gruczolakoraku) czy ramucirumab z docetakselem. W wytycznych amerykańskich wspomniano także o możliwości zastosowania gemcytabiny (w raku innym niż niepłaskonabłonkowym) (NCCN 2017) lub różnych kombinacjach chemioterapii cytotoksycznej (ASCO 2017).

W zależności od wykrytej mutacji w II linii leczenia można zastosować: erlotynib, gefitynib, osymetrynib, afatynib z/bez cetuksymabu w przypadku mutacji EGFR lub kryzotynib, kerytynib, alektynib, brigatynib w przypadku rearanżacji genu ALK bądź też kryzotynib dla rearanżacji ROS1. Niektóre z wytycznych wskazały na możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów, u których nie można było określić mutacji, pomimo podjętych prób lub też erlotynibu w przypadku dzikiego typu EGFR.

W III linii leczenia można zastosować erlotynib, gefitynib lub docetaksel, pemetrekselem, jeżeli nie były wcześniej stosowane.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które z powodu konfliktu interesu, nie zostały dopuszczone, do dalszych prac analitycznych, przez Prezesa Agencji.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34) w II i kolejnych liniach leczenia dostępne są: erlotynib, gefitynib, ozymertynib (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR), kryzotynib (w podgrupie z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK) oraz pemetrekselem.
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktrottyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 15.2. niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W APD i AKL jako komparatory wnioskodawca przyjął substancje aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu: docetaksel oraz pemetreksed. Uzasadnienie oraz ocenę wyboru wnioskodawcy według analityków Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Docetaksel w dawce 75 mg/m ² powierzchni ciała	„Komparatorami (...) powinny być interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pembrolizumab (...). Znaczna większość wytycznych, w tym polskie, zaleca by u pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszej linii (najczęściej chemioterapii zawierającej związek platyny) zastosować docetaksel lub pemetreksed , przy czym stosowanie pemetreksedu powinno być ograniczone do pacjentów, u których nie występuje płaskonabłonkowy typ NDRP. Aktualnie w Polsce refundowane są obie terapie, docetaksel bez ograniczeń we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pemetreksed w ramach programu lekowego w NDRP o określonym typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby. Inhibitory ALK (refundowany w Polsce kryzotyńb w II linii leczenia) oraz inhibitory EGFR (refundowany w Polsce erlotynib oraz gefitynib) nie mogą zostać uznane za komparatory dla pembrolizumabu, ponieważ pacjenci kwalifikujący się do terapii pembrolizumabem, ze znaną obecnością mutacji EGFR powinny wcześniej przejść wcześniej terapię tymi lekami lub mają stwierdzone przeciwwskazania do ich stosowania. Z kolei pacjenci z rearanżacją ALK przejdą w II linii leczenia terapię refundowanym kryzotyńbem (inhibitor ALK) lub mają stwierdzone przeciwwskazania do jego stosowania.”	Wybrane komparatory spełniają wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia oraz są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.
Pemetreksed w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała		

Substancje czynne takie jak niwolumab i atezolizumab dedykowane leczeniu pacjentów z ekspresją PD-L1 nie są w Polsce refundowane. Toteż, w ocenie analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegóły rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AWA) oraz są refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

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 oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stoper III B lub IV) NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. W przypadku braku badań włączanych do porównania pośredniego porównujących pemetreksed (PMX) z docetakselem (DCT) dopuszczano możliwość kwalifikacji badań o populacji zbliżonej do populacji docelowej: badania, w ramach których nie dokonywano oceny ekspresji PD-L1/poziom ekspresji PD-L1 był nieznany.*	Badania przeprowadzane u dzieci	Określona populacja jest zbieżna z wnioskowaną, ale szersza ze względu na nieuwzględnienie w niej wszystkich kryteriów selekcji wskazanych w programie. Ponadto, kryteria selekcji dopuszczają badania obejmujące szerszą populację pacjentów w przypadku braku badań dla populacji docelowej.
Interwencja	Pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg masy ciała (m.c.)	Nie określono	Interwencja została określona zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Keytruda oraz proponowanym programem lekowym pod względem sposobu i częstotliwości podawania.
Komparatory	- Docetaksel w dawce 75 mg/m ² powierzchni ciała (p.c.) - Pemetreksed w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała	Nie określono	Komparator wybrany prawidłowo.
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odpowiedź na leczenie, - jakość życia, - toksyczność terapii.	Nie określono	Uwzględnione punkty końcowe są zgodne z celem leczenia określonym w wytycznych klinicznych oraz przedmiotowym programie lekowym pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.
Typ badań	- randomizowane badania kliniczne (RCT), - badania obserwacyjne prospektywne lub badania retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, - przeglądy systematyczne.	Nie określono	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim - badania pierwotne opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, doniesienia konferencyjne.	Badania, w których zaplanowany okres interwencji był krótszy niż 2 miesiące.	Brak uwag

* celem porównania pośredniego było porównanie PEMBR i PMX przez wspólną grupę referencyjną DCT

Dodatkowo, wnioskodawca dokonał również wyszukiwania przeglądów systematycznych opublikowanych w postaci pełnych tekstów.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania właściwych baz informacji naukowej, m.in.: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) oraz rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) i innych źródeł danych zalecanych w polskich wytycznych HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono w czerwcu 2017 r.

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę strategie wyszukiwania zostały wykonane prawidłowo. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Library, z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 02.10.2017 r. W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących efektywności klinicznej wnioskowanej technologii lekowej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 5 badań randomizowanych (RCT) w tym:
 - 1 badanie porównujące pembrolizumab z docetakselem (KEYNOTE-010);
 - 4 badania porównujące pemetreksed z docetakselem (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014), które wykorzystano do porównania pośredniego pembrolizumabu z pemetreksedem (przez wspólną grupę referencyjną jaką był docetaksel) metodą Buchera

oraz

- 3 opracowania wtórne: przeglądy systematyczne, w których porównywano pembrolizumab z pemetreksedem lub docetakselem (Ludwig Boltzman Institut 2016, Iafolla 2017, Ellis 2017).

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną pembrolizumabu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-010 NCT01905657</p> <p><i>Herbst 2016a – publikacja pełnotekstowa</i></p> <p><i>Baas 2016, Barlesi 2016b, Herbst 2016c – abstrakty konferencyjne</i></p> <p><i>Raport EMA oceniający lek Keytruda</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II/III fazy w układzie grup równoległych porównujące pembrolizumab ze standardowym leczeniem docetakselem (hipoteza: <i>superiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> <i>cut-off</i> 30.09.2015: mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7) * <i>cut-off</i> 31.03.2016: mediana (IQR) 19,2 mies. (bd)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Zaplanowany okres leczenia: 24 mies. lub do czasu wystąpienia progresji choroby, pojawienia się nietolerowanych efektów toksyczności terapii, decyzji lekarza, wycofania pacjenta z badania lub z innych przyczyn.</p> <p>Mediana (IQR): - grupa PEMBR: 3,5 mies. (1,4–7,2); - w grupie DCT: 2,0 mies. (0,8–3,6)</p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab (PEMBR) i.v. wlew 30 min, dawka 2 mg/kg mc., w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.) Docetaksel (DCT) i.v. wlew 60 min, dawka 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP z co najmniej 1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1. możliwą także do oceny wg irRC; - progresja NDRP po ≥ 2 cyklach chemioterapii (CTH; dublet oparty o platyny), lub odpowiednim leczeniu inh bitorami kinazy tyrozynowej EGFR u pacjentów z mutacją w genie EGFR lub odpowiednim leczeniu inh bitorami kinazy tyrozynowej ALK (kryzotynib) u pacjentów z rearanżacją genu ALK¹; - stan sprawności wg ECOG 0–1; - dostarczona próbka guza do analizy biomarkerów PD-L1; - ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (TPS $\geq 1\%$); - oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; - zanik toksycznych efektów poprzedniej terapii przeciwko NDRP (CTH, radioterapii, powikłań pooperacyjnych); - kobiety nie będące w wieku rozrodczym lub kobiety niebędące w ciąży; u kobiet mogących zajść w ciążę oraz mężczyzn, których partnerki mogą zajść w ciążę stosowanie 2 skutecznych metod antykoncepcyjnych. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uprzednie leczenie inhibitorem punktu kontrolnego PD-1 lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym PEMBR; - uprzednie leczenie DCT; - inny nowotwór złośliwy w wywiadzie (lub skutecznie wyleczony i bez nawrotu w ciągu 5 lat od terapii); - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym oceniającym lek antynowotworowy jednocześnie lub w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; - systemowe leczenie steroidami w ciągu 3 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku lub stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego (premedykacja kortykosteroidami dozwolona w grupie leczonej DCT); - konieczność stosowania silnych inhibitorów CYP3A4; - stosowanie jakiegokolwiek innej formy leczenia podczas udziału w badaniu; - aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych; - aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca stosowania steroidów systemowych lub leków immunosupresyjnych; - allogeniczny przeszczep narządów lub tkanek; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu potwierdzonej radiologicznie progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), - profil bezpieczeństwa terapii.

		<ul style="list-style-type: none"> - śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wymagające stosowania steroidów systemowych w historii; - szczepienie z użyciem żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku; - aktywna infekcja wymagająca użycia dożyłnej terapii systemowej; - zakażenie HIV; aktywne zakażenie WZW typu B lub C; - jakiegokolwiek nieprawidłowości lub zaburzenia mogące wpływać na wyniki badania lub współpracę w ramach badania; - ciąża lub karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Ogółem: 1034: PEMBR 2 mg/kg mc.: 345 PEMBR 10 mg/kg mc.: 346 DCT: 343</p> <p><u>- PD-L1 TPS \geq50%</u> Grupa PEMBR: 139 Grupa DCT: 152 <u>- PD-L1 TPS \geq1%</u> Grupa PEMBR: 344 Grupa DCT: 343</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III B (6% w grupie DCT oraz 4% w grupie PEMBR 2mg) i IV (91% w grupie DCT oraz 94% w grupie PEMBR 2mg).</p>	
<p>Hanna 2004 <i>Hanna 2004, Cohen 2005 – publikacje pełnotekstowe</i> <i>Demarinis 2006 – abstrakt konferencyjny</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, w układzie grup porównujące pemetreksed i docetaksel (hipoteza: <i>non-inferiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 7,5 miesięcy</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Mediana cykli leczenia: PMX: 4 (1–20) DCT: 4 (1–14)</p> <p><u>Interwencja:</u> Pemetreksed (PMX) i.v. wlew 10 min, dawka 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.) Docetaksel (DCT) i.v. wlew 60 min, dawka 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP o III lub IV stopniu zaawansowania; - stosowanie uprzednio tylko jednego schematu CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej); - obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; - stan sprawności wg ECOG 0–2; - prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; - występowanie neuropatii obwodowej w stopniu \geq3 (wg Common Toxicity Criteria, CTC); - brak możliwości przerwania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; - niekontrolowany wysięk w opłucnej; - objawowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu; - istotna utrata masy ciała (\geq10% masy ciała w ciągu 6 tygodni przed udziałem w badaniu). <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DCT: 288 Grupa PMX: 283</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III (25%) i IV (75%)</p> <p>Nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), - czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby), - czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby, przerwania leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), - czas trwania klinicznych korzyści leczenia (od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu u pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie), - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR), - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.

<p>Vergnenegre 2011</p> <p><i>Vernenegre 2011 – publikacja pełnotekstowa</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> - Sanofi-Aventis & Amgen - Direction de la Recherche Clinique (Limoges University Hospital)</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie III fazy, w układzie grup równoległych, porównujące terapie pemetreksedem i docetakselem (hipoteza: <i>superiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p>Okres leczenia: Mediana cykli leczenia: PMX: 3,6 (SD 1,8; 1–7) DCT: 3,7 (SD 1,9; 1–6)</p> <p><u>Interwencja:</u> Pemetreksed (PMX) i.v. wlew 10 min, dawka 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.) Docetaksel (DCT) i.v. wlew 60 min, dawka 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat; - potwierdzony histologiczne NDRP o stopniu zaawansowania IIIB lub IV, z co najmniej jedna mierzalną zmianą; - stan sprawności wg ECOG 0–2; - progresja po uprzednim leczeniu przerzutowego NDRP z zastosowaniem CTH opartej na cisplatynie (dozwolone jedno dodatkowe leczenie w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub terapii neoadjuwantowej + adjuwantowej).</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - objawowe przerzuty do mózgu; - występowanie neuropatii obwodowej 3. lub 4. stopnia; - utrata masy ciała (≥10% masy ciała w ciągu 6 tygodni przed udziałem w badaniu); - niekontrolowany wysięk w opłucnej; - zespół żyły głównej górnej; - wcześniejsze stosowanie PMX lub DCT; - brak możliwości przerwania terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; - zaburzenia hematologiczne, zaburzenia nerek oraz wątroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DCT: 75 Grupa PMX: 75</p> <p>Stopień zaawansowania choroby: III B (brak danych %) i IV (79% w grupie DCT oraz 83% w grupie PMX).</p> <p>W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - efektywność kosztowa docetakselu i pemetreksedu</p> <p><u>Pozostałe:</u> - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odpowiedź na leczenie, - jakość życia.</p>
<p>Sun 2013</p> <p><i>Sun 2013 – publikacja pełnotekstowa</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównujące terapię docetakselem i pemetreksedem (hipoteza: <i>non-inferiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 mies. od momentu włączenia do badania <i>follow-up</i> planowany: 24 miesiące <i>follow-up</i> przedłużony dla OS: 30 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> Pemetreksed (PMX) i.v. wlew 10 min, dawka 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.) Docetaksel (DCT) i.v. wlew 60 min, dawka 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat; - potwierdzony histologiczne lub cytologiczne NDRP o IIIA, IIIB lub IV stopniu zaawansowania, niekwalifikujący się do zastosowania radioterapii lub leczenia operacyjnego; - stosowanie uprzednio przynajmniej jednego schematu CTH terapii paliatywnej NDRP; - obecność mierzalnej lub możliwej do oceny choroby; - stan sprawności wg ECOG 0–2.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> - wcześniejsze stosowanie pemetreksedu lub docetakselu; - występowanie neuropatii obwodowej w stopniu ≥3. (wg Common Toxicity Criteria, CTC); - obecność poważnych chorób towarzyszących; - stosowanie jednoczesne innej terapii przeciwnowotworowej; - ciąża lub karmienie piersią; - brak możliwości lub zgody do przyjmowania suplementacji kwasem foliowym lub witaminą B12.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DCT: 104 Grupa PMX: 107</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III (19% w grupie DCT oraz 24% w grupie PMX) i IV (81% w grupie DCT oraz 76% w grupie PMX).</p> <p>W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Pozostałe:</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (DOR), - jakość życia, - profil bezpieczeństwa.</p>

<p>Dong 2014</p> <p><i>Dong 2014 – publikacja pełnotekstowa</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Jednoośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy, porównujące terapie pemetreksedem i docetakselem</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata od zakończenia leczenia (wszyscy pacjenci zmarli przed zakończeniem okresu follow-up)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> bd średnia (SD) cykli leczenia: PMX: 3,2 (SD 0,7) DCT: 2,8 (SD 0,7)</p> <p><u>Interwencja:</u> Pemetreksed (PMX) i.v. wlew 60-70 min, dawka 500 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.) Docetaksel (DCT) i.v. wlew 60 min, dawka 75 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykl: 3 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - NDRP (potwierdzony cytologią, przezskórną biopsją płuca lub bronchofiberoskopią z przezoskrzelową biopsją płuca; zgodny z kryteriami klasyfikacji WHO); - niepowodzenie leczenia za pomocą EGFR-TKI (zdefiniowane jako progresja w czasie trwania leczenia EGFR-TKI); - wiek ≥18 lat; - stan sprawności wg ECOG <3; - brak objawów ciężkich zaburzeń nerek i wątroby; - III lub IV stopień zaawansowania nowotworu; - gruczolakorak; - obecność mierzalnych zmian nowotworowych. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie pemetreksedu lub docetakselu; - przeciwwskazania do stosowania pemetreksedu lub docetakselu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa DCT: 55 Grupa PMX: 54</p> <p><u>Stopień zaawansowania choroby:</u> III B (9% w grupie DCT oraz 11% w grupie PMX) i IV (91% w grupie DCT oraz 89% w grupie PMX). W badaniu nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (OS),</p> <p><u>Pozostałe:</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odpowiedź na leczenie, - profil bezpieczeństwa</p>
---	--	---	--

* dane z abstraktu Herbst 2016c

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.1. oraz 15.3. AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych badań RCT (KEYNOTE-010, Hanna 2004, Vergnenergre 2011, Sun 2013, Dong 2014). Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook (rozdz 15.4. AKL wnioskodawcy). Ponadto, w analizie wnioskodawcy oceniono jakość odnalezionych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR (patrz rozdz. 7. AKL wnioskodawcy).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny badań randomizowanych przeprowadzonej przez wnioskodawcę metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędów. Poniższa tabela przedstawia stanowisko analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędów						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
KEYNOTE-010	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
Hanna 2004	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	niskie
Vergnenergre 2011	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	niskie	niskie

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Sun 2013	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Dong 2014	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	niskie

W kwestii badania KEYNOTE-010 ocena analityków jest zbieżna z oceną przeprowadzoną w analizie klinicznej wnioskodawcy. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykonaniem oceniono na wysokie w związku z brakiem maskowania pacjentów i personelu medycznego (tyczy się to również badań Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013 oraz Dong 2014). W badaniach Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 podano informacje o randomizacji jednak nie podano szczegółów dotyczących metody i utajnienia kodu randomizacji, toteż ryzyko błędu związanego z losowym przydziałem do grup oceniono na niskie, natomiast ryzyko błędu związanego z utajnieniem kodu randomizacji pozostawiono jako nieznane (zbieżnie z oceną wnioskodawcy). Jeśli chodzi o ryzyko błędów detekcji oraz utraty, pozostały one nieznane w poszczególnych badaniach ze względu na brak informacji w publikacjach nt. maskowania oceny wyników i/lub utraty pacjentów z badań oraz metody imputacji brakujących danych. Powyższa ocena jest zbieżna z oceną wnioskodawcy w większości punktów, z wyjątkiem oceny ryzyka wystąpienia błędu związanego z utratą w badaniach Vergnenegre 2011 oraz Sun 2013, gdzie wnioskodawca wskazał ryzyko jako niejasne, natomiast w badaniach tych informację o utracie pacjentów z badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Pomimo dużej liczby pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-010 (691 pacjentów z NDRP o określonym poziomie ekspresji PD-L1 TPS w grupie PEMBR 2mg/kg mc i 10 mg/kg/mc) stosunkowo niewielka ich część (139 osób) pokrywa się z populacją docelową w przedmiotowym wniosku (tj. pacjenci z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ leczeni pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc).
- Populacja uwzględniona w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim dla komparatora nie była diagnozowana pod kątem ekspresji PD-L1, w związku z czym była populacją szerszą niż wnioskowana. Ponadto, do badań dla porównania z pemetreksesem włączano także pacjentów z 2. stopniem sprawności wg ECOG (Hanna 2004: 12% pacjentów; Vergnenegre 2011: 6% pacjentów; Sun 2013: 11% pacjentów; Dong 2014: bd) oraz zaawansowaniem choroby IIIA (Hanna 2004: 25% pacjentów z NDRP w st. III, w tym IIIA; oraz Sun 2013: 1,9% pacjentów). Warto podkreślić również, że pacjenci w poszczególnych badaniach otrzymywali różne wcześniejsze terapie. W związku z powyższym wnioskowanie w przedmiotowym wskazaniu na podstawie wyników z tych badań wiąże się z niepewnością.
- Brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.
- Wyniki związane z jakością życia ocenianą na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 były dostępne w postaci wykresu, co utrudnia dokładne odczytanie wartości.
- Dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badania KEYNOTE-010 dostępne są jedynie w postaci abstraktów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących pembrolizumabu z jednym z komparatorów (pemetreksesem), w analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie. Przed przystąpieniem do analizy wnioskodawca ocenił heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań. Prace

spełniające kryteria włączenia do analizy oceniono w zakresie metodyki, populacji, interwencji oraz raportowanych punktów końcowych.

Stwierdzono heterogeniczność badań pod względem populacji i definicji punktów końcowych dla PMX i w związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania w odniesieniu do skuteczności w 3 wariantach:

- obejmującym wyłącznie badanie rejestracyjne dla PMX (Hanna 2004),
- obejmującym wszystkie włączone badania,
- wykluczającym badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej (wykluczono prace Dong 2014 oraz Sun 2013).

Ze względu na zidentyfikowane różnice w definicjach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dokonano porównania jakościowego w postaci zestawienia zdarzeń występujących u pacjentów z NDRP leczonych pembrolizumabem lub pemetreksedem.

W badaniach Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 uwzględniono pacjentów niezależnie od poziomu ekspresji PDL-L1.

Wnioskodawca ocenił, iż heterogeniczność pomiędzy badaniami w powyższych zakresach nie wpływa na wyniki porównania pośredniego.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do pemetreksedu wiąże się z niepewnością w zakresie interpretacji wyników przedstawionych w porównaniu pośrednim.
- W analizie bezpieczeństwa parametry oceniające siłę interwencji powinny być ujednoczone. Wnioskodawca w ramach porównania bezpośredniego PEMBR vs DCT w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych przedstawił wyniki w postaci parametrów RD, NNT oraz NNH. W odniesieniu do AE powinien zostać zastosowany parametr NNH, natomiast większość z wyników została zaprezentowana w postaci NNT.
- Występowanie heterogeniczności badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR vs DCT

Poniższe zestawienia dotyczą wyników otrzymanych dla grupy pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50%, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc i docetaksel.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednio PEMBR vs DCT – dane ciągłe

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	PEMBR (N=139) Mediana mies. [95% CI]	DCT (N=152) Mediana mies. [95% CI]	PEMBR vs DCT	
				HR [95%CI]	wartość p
OS	13,1	14,9 [10,4; NO]	8,2 [6,4; 10,7]	0,54 [0,38; 0,77]	0,0002
	19,2*	15,8 [11,0; 26,0]	8,2 [6,6; 10,4]	0,54 [0,39; 0,73]	bd
PFS	13,1	5,0 mies. [4,0; 6,5]	4,1 mies. [3,6; 4,3]	0,59 [0,44; 0,78]	0,0001

NO – nie osiągnięto

* dane z abstraktu: *Herbst 2016c*

Mediana przeżycia w grupie PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy DCT dla obu median okresu obserwacji (14,9 vs 8,2 dla 13,1 mies. oraz 15,8 vs 8,2 dla 19,2 mies). Natomiast, przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 mies. w grupie PEMBR i 4,1 mies. w grupie DCT dla mediany okresu obserwacji

wynoszącej 13,1 mies. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy pacjentów leczonych pembrolizumabem.

W 18. miesiącu leczenia znamienne statystycznie więcej pacjentów pozostawało przy życiu (OS) w grupie PEMBR w porównaniu do grupy DCT: **64/139 (46%)** i **36/152 (24%)**; RR = **1,94 [1,25; 3,03]**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n (%)		PEMBR vs DCT		wartość p
		PEMBR (N=139) Mediana mies. [95% CI]	DCT (N=152) Mediana mies. [95% CI]	RR [95% CI]	NNT	
ORR (PR)	13,1	42 (30%)	12 (8%)	3,83 [2,10; 6,97]	5 [4; 8]	<0,0001
	19,2**	40 (29%)	13 (9%)	3,12 [1,49; 6,55]	6 [4; 13]	
% pacjentów z progresją lub zgonem (ang. <i>PFS event</i>)	13,1	89 (64%)	118 (78%)	0,82 [0,71; 0,96]	8 [5; 31]	bd
% pacjentów wolnych od progresji, u których uzyskano ORR*		37 (88%)*	7 (58%)*	1,51 [0,92; 2,47]	4 [2; 504]	
Zgony ogółem		58 (42%)	86 (57%)	0,74 [0,58; 0,94]	7 [4; 29]	

* N PEMBR = 42; N DCT = 12

** dane z abstraktu: *Herbst 2016c*

Odsetek osób z odpowiedzią na leczenie w grupie PEMBR był istotnie statystycznie ponad trzykrotnie większy niż w grupie DCT dla obu median okresu obserwacji (odpowiednio 30% vs 8% oraz 29% vs 9%). Wszystkie odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 miesiąca miały charakter odpowiedzi częściowej (PR, ang. *partial response*). Dla dłuższego okresu (19,2 mies.) brak szczegółowych danych. Odsetek pacjentów z progresją lub zgonem w grupie PEMBR był istotnie statystycznie niższy niż w grupie DCT (64% vs 78%). Brak progresji choroby stwierdzono u 88% pacjentów (którzy uzyskali odpowiedź częściową) leczonych PEMBR oraz 58% z ramienia DCT, przy czym wyniki nie są istotne statystycznie. Wśród pacjentów stosujących PEMBR odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w porównaniu do stosujących DCT (42% vs 57%).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT – wyniki ciągłe

Punkt końcowy	PEMBR (N = 42)*	DCT (N=12)*
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) [tyg.]	9 (9–17)	9 (9–18)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) [mies.]	NO (4,2–10,4)	8 (2,6–8,3)

* wyniki dotyczyły grupy pacjentów, którzy uzyskali ORR

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) w obu badanych grupach wyniosła 9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) nie została osiągnięta u pacjentów leczonych PEMBR, natomiast u pacjentów leczonych DCT wyniosła 8 miesięcy. W badaniu nie podano informacji o istotności statystycznej wyników.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (podstawowy kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych) oraz EORTC QLQ-LC13 (kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w populacji pacjentów onkologicznych z rozpoznaniem raka płuca). Wnioskodawca opierał się na publikacji EMA dotyczącej produktu Keytruda oraz abstrakcie Barlesi 2016b (wyniki dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$). Oceny dokonano w 12 tygodniu badania i porównywano względem wartości początkowej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT – ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30)

PEMBR		DCT		MD [95% CI]	wartość p
Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Wartość początkowa					
61,9 (22,3)	126	61,3 (21,8)	114	0,60 [-6,74; 7,94]	bd
Wartość w 12. tygodniu badania					
67,0 (20,8)	94	59,7 (19,4)	66	7,30 [-0,97; 15,57]	bd
Średnia zmiana względem wartości początkowej					
1,0 (23,9)	90	-6,5 (20,9)	60	7,50 [-2,01; 17,01]	bd
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM)					
1,5 [-2,53; 5,46]	90	-6,9 [-11,51; -2,24]	60	8,3 [2,42; 14,26]	0,0059

* z wyjątkiem średniej najmniejszych kwadratów (LSM)

** Dane opracowane na podstawie abstraktu Barlesi 2016b

Powyższa tabela przedstawia średnią zmianę wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych. Wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów (różnica LSM = 8,3 [2,42; 14,26]).

Dodatkowo, jeśli chodzi o ogólną ocenę stanu zdrowia w grupie PEMBR odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia był niższy niż w grupie DCT (28% vs 42%). Również w każdej z domen funkcjonalnych, tj.: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach życiowych, f. emocjonalnego, f. poznawczego, f. społecznego oraz domen objawowych, tj.: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparc oraz biegunki, wyniki (odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia) przedstawiały się korzystniej dla grupy PEMBR w porównaniu do DCT (tab. 21 ALK wnioskodawcy).

Wnioskodawca informację nt. wyników otrzymanych z użyciem kwestionariusza EORTC-LC13 również zaczerpnął z publikacji EMA. W dokumencie tym wskazano na numeryczną poprawę większości objawów raportowanych przy pomocy ww. kwestionariusza, szczególnie w odniesieniu do pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg. Różnice pomiędzy wynikami grup PEMBR i DCT były znamienne statystycznie na korzyść PEMBR. Szczegółowy opis wyników dotyczących jakości życia mierzonej kwestionariuszami EORTC przedstawiono w rozdz. 4.1.4. AKL wnioskodawcy.

W badaniu przedstawiono również informacje na temat przerwania terapii u pacjentów z NDRP, szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT – przerwanie terapii

Przerwanie terapii	PEMBR N=139 (%)	DCT N=152 (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	93 (67%)	142 (93%)	0,72 [0,63; 0,81]	NNT = 4 [3; 6]
Z powodu AE	17 (12%)	17 (11%)	1,09 [0,58; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,08]
Z powodu progresji	34 (24%)	40 (26%)	0,93 [0,63; 1,38]	-0,02 [-0,12; 0,08]
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3 (2%)	22 (14%)	0,15 [0,05; 0,49]	NNT = 9 [6; 17]
Z powodu zgonu	9 (6%)	6 (4%)	1,64 [0,60; 4,49]	0,03 [-0,03; 0,08]
Na podstawie decyzji lekarza	28 (20%)	56 (37%)	0,55 [0,37; 0,81]	NNT = 6 [4; 16]
Z powodu naruszenia protokołu	1 (1%)	1 (1%)	1,09 [0,07; 17,32]	0,001 [-0,02; 0,02]
Inne przyczyny	1 (1%)	0 (0%)	3,28 [0,13; 79,82]	0,01 [-0,01; 0,03]

Ryzyko przerwania terapii niezależnie od przyczyny (67% vs 93%) oraz ryzyko wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu (2% vs 14%) lub wycofania z badania na podstawie decyzji lekarskiej (20% vs 37%) w grupie

PEMBR było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy DCT. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie ryzyka przerwania terapii z wystąpienia działań niepożądanych, z powodu progresji choroby, z powodu zgonu, naruszenia protokołu i innych przyczyn.

Wyniki porównania pośredniego PEMBR vs PMX

Dla ramienia pembrolizumabu uwzględniano podgrupę pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast w całości populacji dla PMX (w każdym z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim) nie diagnozowano stopnia ekspresji PD-L1 TPS.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX – dane ciągłe

	PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)		
	N	Mediana [95%CI] mies.	N	Mediana [95%CI] mies.	HR [95%CI]			
Przeżycie całkowite (OS)	139	Analiza uwzględniająca fazy podstawowe badań						
		14,9 [10,4; NR]	283	8,3 [7,0; 9,4]	0,55 [0,37; 0,81]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,55 [0,38; 0,79]			
		14,9 [10,4; NR]	358	Zakres: 6,4–8,3	0,52 [0,35; 0,78]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,52 [0,37; 0,75]			
		14,9 [10,4; NR]	465	Zakres: 6,4–11,7	0,51 [0,35; 0,76]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,51 [0,36; 0,73]			
		Analiza uwzględniająca fazy przedłużone badań (o ile były dostępne)						
		14,9 [10,4; NR]	283	8,3 [7,0; 9,4]	0,56 [0,38; 0,83]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,56 [0,39; 0,80]			
		14,9 [10,4; NR]	358	Zakres: 6,4–8,3	0,53 [0,36; 0,79]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,53 [0,38; 0,76]			
		14,9 [10,4; NR]	465	Zakres: 6,4–11,4	0,53 [0,37; 0,78]			
		15,8 [11,0; 26,0]			0,53 [0,38; 0,75]			
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	139	5,0 [4,0; 6,5]	283	2,9 Zakres: 0–18	0,61 [0,44; 0,85]			
			390	Zakres: 2,8–2,9	0,60 [0,43; 0,82]			

* Przedłużenie badania Hanna 2004: aktualizacja analizy (2006 r., 23 mies. po analizie głównej); Demarinis 2006 – abstrakt konferencyjny
 ** Po przedłużonym okresie follow-up (we wstępnie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres follow-up dla I^o punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.
 *** Brak wyników HR w badaniach Vergnenegre 2011 i Sun 2013 i w związku z tym warianty 1. i 2. analizy były tożsame (oba warianty obejmowały publikację Hanna 2004).

Wyniki porównania pośredniego wskazały, że pembrolizumab pozwala uzyskać istotnie statystycznie dłuższy OS i PFS względem PMX dla wszystkich wariantów (oraz dla obu dostępnych median okresu obserwacji w przypadku OS).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX – dane dychotomiczne

	PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie	139	42 (30%)	264	24 (9%)	3,68 [1,64; 8,27]	
		40 (29%)*			3,00 [1,20; 7,52]	

	PEMBR		PMX		PEMBR vs PMX	Wariant analizy (uwzględnione badania dla PMX)
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%CI]	
(ORR)		42 (30%)	339	33 (10%)	3,61 [1,70; 7,69]	2. wykluczenie badań azjatyckich (Hanna 2004, Vergnenegre 2011)
		40 (29%)*			2,94 [1,23; 7,04]	
		42 (30%)	497	55 (11%)	3,42 [1,70; 6,88]	3. wszystkie dostępne badania (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014)
		40 (29%)*			2,79 [1,22; 6,34]	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0 (0%)	158	2 (1%)	bd	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a	
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	42 (30%)		20 (13%)	2,90 [1,22; 6,88]	3. wszystkie dostępne badania (Sun 2013, Dong 2014) ^a	

bd – brak danych

* Dane z abstraktu Herbst 2016c dla okresu obserwacji: mediana (IQR) *follow-up*: 19,2 miesiąca.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ogólnej i częściowej w grupie PEMB w porównaniu do PMX. Całkowita odpowiedź na leczenie w grupie PEMBR nie wystąpiła u żadnego z pacjentów, natomiast wśród leczonych PMX raportowano dwa takie przypadki. W badaniach Hanna 2004 i Sun 2013 ocena jakości życia raportowana była za pomocą skali objawów raka płuc - LCSS, (ang. *Average Symptom Burden Index of the Patient Lung Cancer Symptom Scale*), natomiast w badaniu KEYNOTE-010 (*Herbst 2016*) wyniki oceny jakości życia przedstawiono z wykorzystaniem kwestionariusza EORCT QLQ 30 w związku z powyższym nie było możliwości porównania tych wyników.

W badaniach Sun 2013 i Vergnenegre 2011 (PMX) były dostępne informacje dotyczące liczby pacjentów przerywających terapię. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX – przerwanie terapii

Przerwanie terapii	PEMBR	PMX	Uwzględnione badania dla PMX
	n/N (%)	n/N (%)	
Ogółem	93/139 (67%)*	20/75 (27%)**	Vergnenegre 2011
Ogółem – w planowanym okresie <i>follow-up</i>		61/107 (57%)***	Sun 2013
Ogółem – w przedłużonym okresie <i>follow-up</i>		23/25 (92%)****	
Z powodu wystąpienia AE	17/139 (12%)	9/75 (12%)	Vergnenegre 2011

* Okres *follow-up*: mediana (IQR): 13,1 mies. (8,6–17,7).** Okres *follow-up*: brak danych*** Planowany okres *follow-up*: do zgonu lub 12 mies. od momentu włączenia do badania.**** Po przedłużonym okresie *follow-up* (we wstępnie planowanym momencie zakończenia badania około połowa pacjentów nadal żyła, dlatego okres *follow-up* dla 1^o punktu końcowego (OS) został przedłużony do momentu wystąpienia co najmniej 43 dodatkowych zdarzeń OS.

Dla pembrolizumabu odsetek pacjentów, którzy przegrali terapię wyniósł 67%. Natomiast w badaniu Vergnenegre 2011 z jakiegokolwiek powodu terapię pemetreksetem przerwało 27%. W badaniu Sun 2013 w ramach założonego okresu *follow-up* terapię PMX przerwało 57%, a w przedłużonym okresie *follow-up* - 92% pacjentów. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pod względem odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Zarówno w grupie PEMBR jak i DCT 12% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR vs DCT

Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-010 została przeprowadzona w populacji pacjentów z NDRP o ekspresji PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (szerszej niż wnioskowana). Badanie KEYNOTE-010 [Herbst 2016] zawiera wyniki dotyczące bezpieczeństwa pembrolizumabu w dawkach 2 i 10 mg/kg m.c. W związku z tym, iż przedmiotowy

wniosek refundacyjny nie obejmuje dawki 10 mg/kg m.c. przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki 2 mg/kg m.c. Mediana okresu obserwacji dla poniższych punktów końcowych wynosiła 13,1 miesiąca (8,6 – 17,7), chyba że zaznaczono inaczej [Herbst 2016].

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie bezpośrednio PEMBR vs DCT – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR [N=339]	DCT [N=309]	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PEMBR [N=339]	DCT [N=309]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
AE ogółem	215 (63%)	251 (81%)	0,78 [0,71; 0,86]	NNT = 6 [5; 10]	43 (13%)	109 (35%)	0,36 [0,26; 0,49]	-0,23 [-0,29; -0,16]
AE ogółem – aktualizacja*	217 (64%)	251 (81%)	0,79 [0,69; 0,89]	NNT = 6 [4; 12]	43 (13%)	111 (36%)	0,35 [0,23; 0,54]	NNT = 5 [4; 7]
AE prowadzące do przerwania terapii	15 (4%)	31 (10%)	0,44 [0,24; 0,80]	NNT = 18 [11; 63]	bd	bd	ND	ND
Zmniejszony apetyt	46 (14%)	49 (16%)	0,86 [0,59; 1,24]	-0,02 [-0,08; 0,03]	3 (1%)	3 (1%)	0,91 [0,19; 4,48]	-0,001 [-0,02; 0,01]
Zmęczenie	46 (14%)	76 (25%)	0,55 [0,40; 0,77]	NNT = 10 [6; 21]	4 (1%)	11 (4%)	0,33 [0,11; 1,03]	NNT = 43 [22; 6350]
Nudności	37 (11%)	45 (15%)	0,75 [0,50; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,01]	1 (<1%)	1 (<1%)	0,91 [0,06; 14,51]	-0,0003 [-0,01; 0,01]
Wysypka	29 (9%)	14 (5%)	1,89 [1,02; 3,51]	NNH = 24 [12; 400]	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Biegunka	24 (7%)	56 (18%)	0,39 [0,25; 0,61]	NNT = 10 [7; 17]	2 (1%)	7 (2%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,002]
Oslabienie	20 (6%)	35 (11%)	0,52 [0,31; 0,88]	NNT = 19 [11; 92]	1 (<1%)	6 (2%)	0,15 [0,02; 1,25]	NNT = 61 [31; 28726]
Zapalenie jamy ustnej	13 (4%)	43 (14%)	0,28 [0,15; 0,50]	NNT = 10 [7; 18]	0 (0%)	3 (1%)	0,13 [0,01; 2,51]	-0,01 [-0,02; 0,003]
Anemia	10 (3%)	40 (13%)	0,23 [0,12; 0,45]	NNT = 11 [8; 18]	3 (1%)	5 (2%)	0,55 [0,13; 2,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Łysienie	3 (1%)	101 (33%)	0,03 [0,01; 0,08]	NNT = 4 [3; 4]	0 (0%)	2 (1%)	0,18 [0,01; 3,78]	-0,01 [-0,02; 0,004]
Neutropenia	1 (<1%)	44 (14%)	0,02 [0,003; 0,15]	NNT = 8 [6; 10]	0 (0%)	38 (12%)	0,01 [0,001; 0,19]	NNT = 9 [7; 12]

* Dane z abstraktu Herbst 2016c dla okresu obserwacji: mediana (IQR) *follow-up*: 19,2 miesiąca

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (AE ogółem) w grupie PEMBR było statystycznie niższe niż w grupie DCT odpowiednio: 63% vs 81% dla wyników ogółem oraz 13% vs 35% - dla stopni 3.-5. ($p < 0,001$).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem w grupie leczonej pembrolizumabem było: zmniejszony apetyt (14%), zmęczenie (14%) oraz nudności (11%), natomiast w grupie leczonej docetakselem - łysienie (33%), zmęczenie (25%) oraz biegunka (18%). Istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie PEMBR względem DCT raportowano w przypadku AE prowadzących do przerwania terapii oraz zmęczenia, biegunki, osłabienia, zapalenia jamy ustnej, anemii, łysienia i neutropenii. Natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie PEMBR względem DCT wiązało się z wystąpieniem wysypki.

Zdarzenia niepożądane w stopniach 3.-5. w grupie PEMBR dotyczyły najczęściej zmęczenia (1%), zmniejszenia apetytu (1%), biegunki (1%), oraz anemii (1%), natomiast w grupie DCT - neutropenii (12%), zmęczenia (4%), biegunki, osłabienia i anemii (po 2%). Istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neutropenii obserwowano w grupie PEMBR w porównaniu do DCT.

Dodatkowo, w badaniu zdefiniowano „zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania” („zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu definiowanych *a priori*, w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną”, AKL wnioskodawcy). Niniejsze zdarzenia zgodnie z przyjętym w badaniu założeniem występują u co najmniej 2 pacjentów w grupach leczonych pembrolizumabem. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie bezpośrednie PEMBR vs DCT – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Punkt końcowy	Ogółem				Stopnie 3–5			
	PEMBR [N=339]	DCT [N=309]	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	PEMBR [N=339]	DCT [N=309]	RR [95% CI]	RD [95% CI]
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
Ogółem	69 (20%)	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
Niedoczynność tarczycy	28 (8%)	1 (<1%)	25,52 [3,49; 186,46]	NNH = 12 [9; 20]	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Ogólne zapalenie płuc (pneumonitis)	16 (5%) ¹⁾	6 (2%) ²⁾	2,43 [0,96; 6,13]	NNH = 36 [18; 2165]	7 (2%)	2 (1%)	3,19 [0,67; 15,24]	0,01 [-0,003; 0,03]
Nadczynność tarczycy	12 (4%)	3 (1%)	3,65 [1,04; 12,80]	NNH = 38 [20; 313]	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Zapalenie okrężnicy	4 (1%)	0 (0%)	8,21 [0,44; 151,80]	0,01 [-0,001; 0,02]	3 (1%)	0 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]
Ciężka reakcja skórna	4 (1%)	2 (1%)	1,82 [0,34; 9,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	3 (1%)	2 (1%)	1,37 [0,23; 8,13]	0,002 [-0,01; 0,02]
Zapalenie trzustki ³⁾	3 (1%)	0 (0%)	6,38 [0,33; 123,07]	0,01 [-0,003; 0,02]	2 (1%)	0 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]
Niewydolność nadnerczy	2 (1%)	0 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Zapalenie mięśni	2 (1%)	1 (<1%)	1,82 [0,17; 20,01]	0,003 [-0,01; 0,01]	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Zapalenie tarczycy	2 (1%)	0 (0%)	4,56 [0,22; 94,59]	0,01 [-0,004; 0,02]	0 (0%)	0 (0%)	ND	ND
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]
Cukrzyca typu 1.	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]	1 (<1%)	0 (0%)	2,74 [0,11; 66,90]	0,003 [-0,01; 0,01]

1) w tym 1 pacjent z śródmiąższową chorobą płuc

2) w tym 2 pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc

3) w tym 1 pacjent z ostrym zapaleniem trzustki

W badaniu nie raportowano informacji o istotności statystycznej (wartość *p*) dla porównania PEMBR i DCT.

Zgodnie z powyższą tabelą, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania ogółem należały: niedoczynność tarczycy (8%), ogólne zapalenie płuc (5%) oraz nadczynność tarczycy (4%) w grupie PEMBR oraz ogólne zapalenie płuc (2%), nadczynność tarczycy (1%) oraz ciężka reakcja skórna (1%) w grupie DCT.

Wyniki wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do docetakselu istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwinięcia się u pacjentów niedoczynności i nadczynności tarczycy oraz ogólnego zapalenia płuc.

Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX

W związku z różnicami w definiowaniu punktów końcowych analiz bezpieczeństwa we włączonych badaniach, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników związanych z raportowaniem zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu KEYNOTE-010 oraz zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem w badaniu Sun 2013. Zestawienie dotyczy wyników z badania KEYNOTE-010 uzyskanych dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX – AE związane z leczeniem oraz prawdopodobnie związane z leczeniem

AE	PEMBR [N=339]	PMX [N=106]
	n (%)	n (%)
Niezależnie od stopnia		
Ogółem	215 (63%) 217 (64%)*	79 (75%)
Prowadzące do przerwania terapii	15 (4%)	2 (2%)
Biegunka	24 (7%)	7 (7%)
Gorączka	10 (3%)	5 (5%)
Łysienie	3 (1%)	0 (0%)
Nudności	37 (11%)	1 (17%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	3 (1%)	5 (5%)
Utrata łaknienia (anoreksja)/zmniejszony apetyt	46 (14%)	27 (25%)
Wymioty	12 (4%)	15 (14%)
Wynaczynienie w miejscu infuzji/zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0 (0%)	38 (36%)
Wysypka	29 (9%)	19 (18%)
Zmęczenie	46 (14%)	34 (32%)
Zmniejszenie liczby krwinek białych	0 (0%)	14 (13%)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0 (0%)	13 (12%)
Zwiększone stężenie AlAT	16 (5%)	27 (25%)
Zwiększone stężenie AspAT	10 (3%)	18 (17%)
Stopnia 3.-5. dla PEMBR i 3.-4. dla PMX		
Ogółem	43 (13%)	22 (21%)
Biegunka	2 (1%)	0 (0%)
Gorączka neutropeniczna	0 (0%)	2 (2%)
Limfopenia	0 (0%)	1 (1%)
Utrata łaknienia (anoreksja) / zmniejszony apetyt	3 (1%)	1 (1%)
Wysypka/ łuszczenie się skóry	1 (<1%)	1 (1%)
Zapalenie błon śluzowych / jamy ustnej	0 (0%)	1 (1%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	3 (1%)	0 (0%)
Zmęczenie	4 (1%)	3 (3%)

* Dane z abstraktu Herbst 2016c dla okresu obserwacji: mediana (IQR) *follow-up*: 19,2 miesiąca.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem lub prawdopodobnie związane z leczeniem, wyniósł ogółem odpowiednio 63% dla PEMBR i 75% dla PMX. Zdarzenia prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 4% pacjentów z grupy PEMBR oraz 2% z grupy PMX.

W grupie PEMBR względem PMX częściej występującymi AE niezależnie od stopnia było: łysienie (1% vs 0%), natomiast z uwzględnieniem stopni 3-5. dla PEMBR i 3-4. dla PMX: biegunka (1% vs 0%), zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (1% vs 0%).

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił również zestawienie dziesięciu najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia ciężkości oraz w stopniach 3- 4/5 u pacjentów z NDRP leczonych PEMBR lub PMX. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie PEMBR vs PMX – zestawienie AE najczęściej występujących

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

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

2) dla ramienia PMX raportowano AE niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–4.

3) dla ramienia PEMBR raportowano AE uznane za związane z leczeniem niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3–5.

Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, ogółem, wśród chorych leczonych pembrolizumabem należały: niedoczynność i nadczynność tarczycy (odpowiednio 8% i 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Natomiast, do najczęściej występujących AE, ogółem, wśród chorych leczonych pemetreksesem należały: wystąpienie neurotoksyczności (44%), zmęczenie (34%) oraz neutropenia i nudności (po 28%).

Ponadto wnioskodawca przedstawił zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) raportowanych w podgrupach leczonych PEMBR (tab. 64 AKL wnioskodawcy) oraz PMX (tab. 78 AKL wnioskodawcy). Do najczęściej występujących SAE w grupie PEMBR należą zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej

i śródpiersia (10%) w tym zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%) oraz zaburzenia serca (4%), natomiast w grupie PMX – niewydolność oddechowa (3%).

Odnosnie do bezpieczeństwa ze względu na rozbieżności i niejasności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie. W analizie wnioskodawcy zamieszczono zestawienie wyników w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach Hanna 2004, Vergnenegre 2011 oraz Dong 2014. Szczegółowe informacje zawarte są w rozdz. 15.5.3.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

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

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda do działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w stopniu 3. lub 4. (stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Nieporządkanych National Cancer Institute, NCI-CTCAE) należą:

- zapalenie płuc,
- zapalenie jelita grubego,
- zapalenie wątroby,
- zapalenie nerek,
- zaburzenia endokrynologiczne (w tym cukrzyca i nadczynność tarczycy),
- reakcje skórne,
- reakcje związane z infuzją dożylną.

Natomiast, do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- biegunka, nudności,
- wysypka, świąd,
- zmęczenie.

Jak podaje ChPL większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego.

Ponadto, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 4 miesiące od jego zakończenia. Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży stwarza ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń.

Dodatkowo, pembrolizumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to związane z możliwością wystąpienia uczucia zmęczenia.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał na informacje FDA o zmianie treści ulotki produktu leczniczego Keytruda z czerwca 2015 roku dotyczącej poszerzenia sekcji środków ostrożności o ryzyko wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1. oraz wystąpienia innych niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rhabdomyolizy) oraz reakcji związanych z infuzją, mających ciężki i zagrażający życiu charakter. Przedstawiono również komunikaty EMA oraz MHRA informujące o zwiększonym ryzyku odrzucenia przeszczepu narządów u biorców stosujących PEMBR oraz zalecające dodanie do ChPL Keytruda informacji o możliwości odrzucenia przeszczepionych narządów u pacjentów stosujących PEMBR będących po transplantacji. Wnioskodawca przedstawił również zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme” (MHRA) oraz podejrzewanych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach systemu EudraVigilance (rozdz. 15.6 AKL wnioskodawcy).

W dniu 20.11.2017 r. w Agencji przeprowadzono wyszukanie komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA i FDA.

W 2017 r. FDA poinformowała, że po pembrolizumabie (produkt Keytruda) obserwowano: toksyczność związaną z oczami, w tym utratę wzroku i odwarstwienie siatkówki, komplikacje po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (zgłoszono potrzebę uregulowania tej kwestii) oraz objawów Stevens-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka (zaktualizowano ChPL w tym zakresie w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności) jako potencjalne sygnały ciężkich działań niepożądanych [FDA 2017_03, FDA 2017_06].

EMA podała informacje o sygnałach: odrzucenia przeszczepu (zaktualizowano ChPL w tym zakresie) oraz sarkoidozy (zalecono aktualizację ChPL w tym zakresie) po stosowaniu pembrolizumabu [PRAC 2017_01, PRAC 2017_04, PRAC 2017_03, PRAC 2016_10, EMA 2017]. Informowała także o aktualizacji ChPL w części dotyczącej działań niepożądanych pod względem dodania: zespołu Guillain-Barré i ryzyka zapalenia mięśnia sercowego [PRAC 2015_11, 2017_06].

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawcy wykazywano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej zarówno w ramach porównania bezpośredniego (PEMBR vs DCT, badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego PEMBR vs PMX. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia PEMBR związana jest z wydłużeniem OS oraz PFS w porównaniu z terapią DCT i PMX.

Przedstawione dane dotyczące jakości życia (ocena według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13) wskazały, że wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów (różnica LSM = 8,3 [2,42; 14,26]). Ponadto, w każdej z ocenianych domen (funkcjonalnych oraz objawowych) kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w danej domenie przedstawiały się korzystniej dla grupy PEMBR w porównaniu do DCT.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa również wykazano przewagę terapii PEMB nad DCT. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie DCT. W przypadku zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania znamienne częściej w grupie PEMBR w porównaniu z DCT wystąpiły niedoczynność i nadczynność tarczycy oraz ogólne zapalenie płuc zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem. Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego PEMBR vs PMX, a jedynie przedstawił zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu KEYNOTE-010 dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) i prawdopodobnie związane z leczeniem (niezależnie od stopnia oraz w stopniach 3.-4./3.-5.). Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczono niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE) w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych. Przedstawiono informacje z 3 publikacji (Ludwig Boltzman Instytut 2016, Iafoffa 2017, Ellis 2017), w których uwzględniono m.in. porównanie PEMBR vs DCT (brak porównania PEMBR vs PMX). Wnioskowanie na podstawie powyższych dowodów naukowych było zbieżne z wnioskami niniejszej AWA. Wszystkie trzy opracowania wskazywały, że stosowanie PEMBR w porównaniu z DCT istotnie statystycznie wydłuża OS (u pacjentów z zaawansowanym NDRP w II lub III linii leczenia). Jedna z publikacji (Ludwig Boltzman Instytut 2016) wskazała również, że PEMBR w porównaniu z DCT wydłuża PFS w przypadku pacjentów, u których ekspresja PD-L1 występowała w $\geq 50\%$ komórek nowotworu oraz ma lepszy profil bezpieczeństwa (w grupie PEMBR mniej zdarzeń niepożądanych).

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

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu”.

W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności (CUA), w ramach której porównano PEMBR względem DCT oraz PMX. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat).

W AE wnioskodawcy wykorzystano „model kohortowy z pamięcią, w którym prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*).

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia:

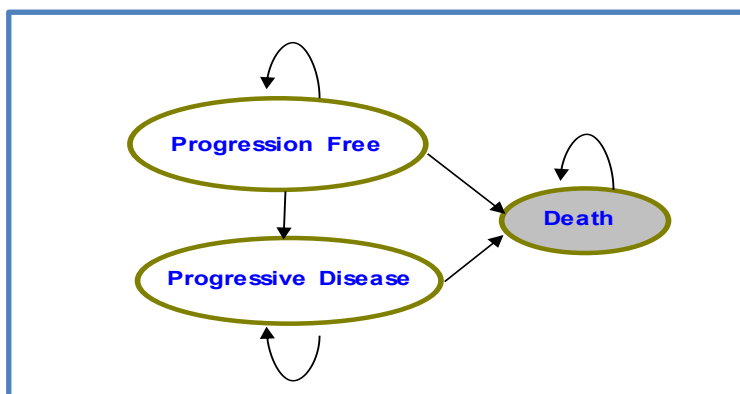
- brak progresji (progression-free), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu,
- progresja choroby (progressive disease), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby,
- zgon.”

Model został dostosowany do warunków polskich m.in. poprzez uwzględnienie lokalnych danych kosztowych, dostosowanie charakterystyki wejściowej pacjentów (tj. powierzchni i masy ciała) i obowiązujących w Polsce zasad finansowania leków.

Przyjęto, że cykl w modelu trwa 1 tydzień. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat modelu AE wnioskodawcy.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry wejściowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa PEMBR i DCT pochodziły z badania klinicznego RCT bezpośrednio porównującego obie interwencje (KEYNOTE 010). Parametry skuteczności PMX wyznaczono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy, natomiast parametry bezpieczeństwa PMX wyznaczono na podstawie przeprowadzonego w AKL zestawienia jakościowego (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5 AE wnioskodawcy).

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy schematy dawkowania porównywanych interwencji ustalona na podstawie zapisów z odpowiednich ChPL (PEMBR i DCT) oraz na podstawie zapisów obowiązującego programu lekowego leczenia NDRP (PMX).

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

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

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu określono na podstawie badania KEYNOTE 010 z wykorzystaniem skali EQ-5D (dane nieopublikowane). Wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawione w modelu NDRP zdefiniowano w zależności od stanów zdrowia: stan przed progresją i po progresji. W AE wnioskodawcy uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto roczne 5% stopy dyskontowe dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Tabela 26. Główne parametry zastosowane w modelu

Charakterystyka populacji pacjentów		
Parametr	Wartość	Źródło
Średnia masa pacjenta	65 kg	Raport HTA Opdivo
Średnia powierzchnia ciała	1,68 m ²	
Skuteczność terapii		
Parametr	Sposób oszacowania	Źródło
OS dla PEMBR i DCT	Krzywe Kaplana-Meiera	Badanie KEYNOTE 010
PFS dla PEMBR i DCT		
OS dla PMX		Porównanie pośrednie na podstawie Hanna 2004 i KEYNOTE 010
PFS dla PMX		
Czas trwania terapii	Krzywe Time on Treatment	Badanie KEYNOTE 010
Dawkowanie interwencji i komparatorów		
Lek	Dawka	Częstotliwość
PEMBR	2 mg/kg m.c.	1 raz na dobę co 3 tyg.
DCT	75 mg/m ² p.c.	
PMX	500 mg/m ² p.c.	
Użyteczność stanów zdrowia		

Parametr	Wartość	Źródło	
Progresja		Badanie KEYNOTE 010 na podstawie danych z kwestionariusza EQ-5D – dane nieopublikowane	
Brak Progresji			
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego	Anemia	0,07	NICE TA192
	Biegunka	0,05	Nafees 2008
	Gorączka neutropeniczna	0,09	
	Duszność	0,03	
	Zmęczenie i osłabienie	0,05	
	Neutropenia	0,07	
	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	0,09	
	Nudności	0,05	Doyle 2008
	Wzrost poziomu glukozy/hiperglikemia	0,09	Założenie wnioskodawcy
	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	0,09	
	Ogólne zapalenie płuc	0,09	
Koszty (PLN)			
Koszt	Wartość	źródło	
PEMBR - opakowanie 100 mg	bez RSS		Dane wnioskodawcy
	z RSS		
DCT - koszt 3 tygodniowej terapii	bez RSS	545,24	OMZ (25.10.2017)
	z RSS	107,07	dane DGL (05.2016 – 04.2017)
PMX - koszt 3 tygodniowej terapii	bez RSS	4 795,65	OMZ (25.10.2017)
	z RSS	3 774,22	dane DGL (05.2016 – 04.2017)
Koszty podania leku	PEMBR	486,72	NFZ 53/2017/DGL
	PMX	486,72	
	DCT	378,56	NFZ 54/2017/DGL
Koszt monitorowania PEMBR		2489,48	NFZ 53/2017/DGL
Koszt monitorowania dla DCT		270,40	NFZ 54/2017/DGL
Koszt monitorowania dla PMX		2489,48	NFZ 53/2017/DGL
3 miesięczny koszt opieki terminalnej		29 448,98	NFZ 116/2016/DOSZ
Deksametazon	Koszt NFZ/mg	0,59	OMZ (27.06.2017)
	Koszt pacjenta/mg	0,51	
Kwas foliowy	Koszt NFZ/mg	0 – brak ref. W tym wskazaniu	Medycyna Praktyczna
	Koszt pacjenta/mg	0,54	
Witamina B12	Koszt NFZ/mg	0 – brak ref. W tym wskazaniu	Medycyna Praktyczna
	Koszt pacjenta/mg	1,65	
Zdarzenia niepożądane	Anemia	2 137,80	Statystyk JGP za 2017
	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1 741,67	
	Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	4 451,66	
	Duszność	1 974,39	

	Gorączka neutropeniczna	1 481,54	NFZ 62/2017/DSOZ
	Hiperglikemia	65,00	
	Zmęczenie i osłabienie	33,00	
	Biegunka	2 948,95	Ługowska 2012
	Nudności	2 948,95	
	Neutropenia	5 950,78	

Wartości pozostałych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy parametrów znajdują się w rozdz. 3 AE wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Wariant	bez RSS			z RSS		
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	DCT	PMX
Koszt leczenia [PLN]	406 615	50 712	67 061		48 072	61 929
Koszt inkrementalny [PLN]	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX
	355 903		339 554			
Efekt [QALY]	1,64	0,83	0,87	1,64	0,83	0,87
Efekt inkrementalny [QALY]	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX
	0,81		0,77	0,81		0,77
ICUR [PLN/QALY]	438 341		438 585			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie PEMBR zamiast DCT lub zamiast PMX prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla porównania terapii PEMBR z DCT wyniósł 438 341 PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS. Dla porównania PEMBR z PMX oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wyniósł 438 585 PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynoszącym aktualnie 134 514 PLN.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej.

Wariant	Bez RSS			Z RSS		
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	DCT	PMX
Koszt leczenia [PLN]	406 615	50 821	67 161		48 181	62 029
Koszt inkrementalny [PLN]	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX
	355 794		339 454			
Efekt [QALY]	1,64	0,83	0,87	1,64	0,83	0,87
	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX	PEMBR vs DCT		PEMBR vs PMX

Wariant	Bez RSS			Z RSS		
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	DCT	PMX
Efekt inkrementalny [QALY]	0,81		0,77	0,81		0,77
ICUR [PLN/QALY]	438 207		438 456			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy wspólnej stosowanie PEMBR zamiast DCT lub zamiast PMX prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR dla porównania terapii PEMBR z DCT wyniósł 438 207 PLN/QALY bez RSS i [] PLN/QALY z RSS. Dla porównania PEMBR z PMX oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wyniósł 438 456 PLN/QALY bez RSS i [] PLN/QALY z RSS.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynoszącym aktualnie 134 514 PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W AE wnioskodawcy przedstawiono wyliczenia ceny progowej dla opakowania 50 mg, które nie jest przedmiotem niniejszej AWA, w związku z czym poniżej przedstawiono wyliczenia ceny progowej dla opakowania 100 mg, pochodzące bezpośrednio z modelu wnioskodawcy.

Poniżej podano progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, przy których wartości ICUR oszacowane w analizie wnioskodawcy, są równe wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji.

Tabela 29. Cena progowa wnioskowanej technologii lekowej

Cena progowa IXE vs komparator [PLN]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
DCT	4 207,34	[]	4 212,17	[]
PMX	4 714,06	[]	4 718,49	[]

Oszacowane wartości progowe ocenianego leku są niższe od jego wnioskowanej ceny zbytu netto

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów:

- stóp dyskontowych;
- horyzontu czasowego analizy;
- masy i powierzchni ciała;
- czasu leczenia;
- efektywności interwencji;
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych (dla porównania PEMBR z PMX);
- użyteczności stanów zdrowia;
- kosztów uwzględnionych w analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono najniższe i najwyższe wartości ICUR uzyskane dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

¹ 134 514 PLN/QALY

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości (minimalny i maksymalny ICUR)

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Najniższy ICUR	Najwyższy ICUR	Najniższy ICUR	Najwyższy ICUR
PEMBR vs DCT	350 367/ []*	929 503/ []*	350 232/ []*	929 149/ []*
PEMBR vs PMX	346 324/ []*	828 089/ []*	346 195/ []*	827 784/ []*

*bez RSS / z RSS.

Niezależnie od przyjętej perspektywy, uwzględnienia RSS oraz ocenianego komparatora, najniższe wyniki ICUR uzyskano dla scenariusza, w którym testowano alternatywny czas leczenia wnioskowaną technologią lekową (uwzględniono ograniczenia czasu leczenia PEMBR do 2 lat) i wynosił on 79-80% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym AE wnioskodawcy. Poza powyższym wariantem największy wpływ na obniżenie wartości ICUR (o >10%) uzyskano w scenariuszu uwzględniającym mniejszą średnią wagę pacjentów w populacji docelowej i wynosił on 85-86% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym AE wnioskodawcy.

Niezależnie od przyjętej perspektywy, uwzględnienia RSS oraz ocenianego komparatora, najwyższe wyniki ICUR uzyskano dla scenariusza, w którym testowano horyzont czasowy zgodny z horyzontem uwzględnionego w AKL badania RCT (28 miesięcy) i wynosił on 182-212% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym AE wnioskodawcy. Poza powyższym wariantem największy wpływ na podwyższenie wartości ICUR (o >30%) uzyskano w 3 scenariuszach uwzględniających alternatywne użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Chouaid 2013 i Nafees 2008 oraz odmienny sposób modelowania krzywej OS dla PEMBR. Oszacowane ICUR względem wartości uzyskanej w wariancie podstawowym AE wnioskodawcy wynosiły odpowiednio:

- 131-132% dla użyteczności z publikacji Chouaid 2013;
- 137-140% dla użyteczności z publikacji Nafees 2008;
- 130-147% dla alternatywnej krzywej OS dla PEMBR.

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu. Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej 0,1% i [] punktów znalazło się poniżej progu opłacalności dla analizy uwzględniającej porównanie PEMBR vs DCT oraz 0,1% i [] dla porównania PEMBR vs PMX w wariancie odpowiednio bez RSS i z RSS. Zgodnie z powyższym terapia PEMBR w porównaniu z DCT jest technologią nieopłacalną kosztowo z prawdopodobieństwem ok. [] 99%, natomiast w porównaniu do PMX ok. [] 99% w wariancie odpowiednio bez RSS i z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	Nie	Przedmiotowy wniosek dotyczył 100 mg opakowania preparatu Keytruda, natomiast w AE wnioskodawcy uwzględniono również opakowanie 50 mg.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Przeprowadzono porównanie zarówno z DCT jak i PMX.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	Przewaga PEMBR nad DCT została wykazana w badaniu RCT, natomiast przewagę PEMBR nad PMX wykazano w ramach porównania pośredniego (niższa wiarygodność).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	Uwzględniono dożywni horyzont czasowy (20 lat) natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy zgodny z czasem trwania badania KEYNOTE 010.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	Przeгляд został przeprowadzony prawidłowo. W wariancie podstawowym uwzględniono użyteczność stanów zdrowia określone na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania rejestracyjnego KEYNOTE 010, w którym jakość życia dodatkowo oceniano wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13. Są to dane nieopublikowane.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Wartości użyteczności odnalezione w ramach przeglądu wykorzystano w ramach analizy wrażliwości. Jako uzasadnienie takiego postępowania wskazano, iż charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE 010 była najbardziej zbliżona do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono analizę wrażliwości deterministyczną i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- “Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy* dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji dla pembrolizumabu i docetakselu modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych badania KEYNOTE 010, niezależnie dla obu analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE 010 leczenie pembrolizumabem było przerywane po dwóch latach terapii. Ponad 20% pacjentów badanych leczonych było pembrolizumabem przez cały okres badania KEYNOTE 010. W związku z powyższym efektywność pembrolizumabu (modelowana na podstawie ekstrapolowanych wyników badania KEYNOTE 010) może nie odzwierciedlać rzeczywistej możliwej efektywności tego leku uzyskanej w przypadku stosowania pembrolizumabu przez okres dłuższy niż dwa lata.
- Czas trwania leczenia pembrolizumabem i docetaksem modelowany jest zgodnie z danymi dotyczącymi czasu trwania leczenia z badania KEYNOTE 010. W przypadku pembrolizumabu wyniki badania poddane zostały ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu. Zgodnie z protokołem badania, u części pacjentów leczonych pembrolizumabem, u których wystąpiła progresja choroby, kontynuowano leczenie do czasu potwierdzenia progresji badaniem obrazowym.
- Efektywność pemetreksedu modelowana jest na podstawie wyznaczonych w analizie klinicznej współczynników HR odniesionych do krzywych OS i PFS pembrolizumabu. Postępowanie takie może prowadzić do zniekształcenia wyników ze względu na możliwy brak spełnienia założenia o proporcjonalności hazardów dla pembrolizumabu i pemetreksedu.
- W analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego bezpieczeństwa pembrolizumabu i pemetreksedu ze względu na znaczne różnice w sposobie raportowania danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W niniejszej analizie, pomimo ograniczeń związanych z takim podejściem, dla wybranych zdarzeń niepożądanych przeprowadzono porównanie pośrednie.

- W przypadku zdarzeń niepożądanych dotyczących PEMBR i DCT uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5. Dla PMX raportowano zdarzenia niepożądane stopnia 3–4, a zatem rzeczywista częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla PMX może być wyższa niż uwzględniona w niniejszej analizie.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KEYNOTE 010. W związku z charakterem badania (eksperymentalne) wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KEYNOTE 010 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy. Co więcej, wyniki badania KEYNOTE 010 w zakresie kwestionariusza EQ-5D zostały przeliczone do wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich.
- W przypadku uwzględnienia RSS koszty komparatorów oszacowano w oparciu o realną wartość refundacji raportowaną w komunikatach DGL. Postępowanie takie może nie ujmować rzeczywistych umów podziału ryzyka zawieranych przez firmy farmaceutyczne z Ministerstwem Zdrowia.
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na pacjenta u każdego pacjenta, u którego wystąpiła progresja choroby. W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których w danym cyklu modelu wystąpiła progresja choroby. Powyższy odsetek oszacowano na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych cyklach modelu. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- W analizie u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, naliczane są średnie koszty związane z opieką terminalną. Możliwe, że u części pacjentów nie zachodzi konieczność stosowania dodatkowych procedur medycznych związanych z opieką terminalną.
- W analizie w kosztach kwalifikacji do leczenia uwzględniono jedynie koszty różniące analizowane interwencje. W analizie podstawowej w ramieniu PEMBR uwzględniono jedynie koszty wykonania testu PD-L1. Nie uwzględniono kosztu wykonania badania PET, gdyż najprawdopodobniej będzie ono wykonywane u niewielkiego odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia PEMBR. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym założono wykonywanie badania PET u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do rozważanego programu lekowego.
- Koszty monitorowania terapii PEMBR przyjęto jako tożsame z kosztami monitorowania terapii w ramach programu lekowego PMX.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP), wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.”

Ograniczenia AE odnalezione przez analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono 2 prezentacje leku (50 mg i 100 mg) natomiast przedmiotowy wniosek refundacyjny obejmuje jedynie opakowanie 100 mg. Obliczenia obejmujące jedynie wnioskowane opakowanie PEMBR przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.
- Wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX w modelu wnioskodawcy uwzględniono m.in.: inhibitory EGFR (erlotinib i gefitynib) oraz inhibitory ALK (kryzotynib), natomiast zgodnie z przedstawionym projektem programu lekowego oraz zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym leczenia raka płuca (B.6) leki z tych grup powinny zostać zastosowane przed podaniem wnioskowanego produktu leczniczego. W ramach obliczeń własnych agencji uwzględniono brak możliwości zastosowania powyższych leków w kolejnych liniach leczenia.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność PEMBR w porównaniu do PMX co wiąże się z dużą niepewnością dotyczącą interpretacji uzyskanych wyników porównania pośredniego. Wnioskowanie w analizie klinicznej dotyczące porównania PEMBR i DCT oparte jest tylko na jednym badaniu randomizowanym i stosunkowo niewielkiej populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną.

Nie ma opublikowanych danych dotyczących długookresowej skuteczności klinicznej PEMBR, w związku z czym konieczne było uwzględnienie wartości uzyskanych w wyniku modelowania. Ogranicza to wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Przyjęte w AE dane kosztowe pochodziły z zarządzeń Prezesa NFZ oraz obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. Aktualne na dzień przygotowywania niniejszej AWA obwieszczenie MZ pochodzi z 25 października 2017 r., aczkolwiek ceny poszczególnych leków nie uległy zmianie.

Użyteczności stanów zdrowia wnioskodawca przyjął na podstawie wyników badania KEYNOTE 010 zgodnie z oryginalnym modelem NDRP. Należy zwrócić uwagę, iż dotyczyły one szerszej populacji niż wnioskowana – w badaniu klinicznym brali udział pacjenci z poziomem ekspresji PD-L1 >1% natomiast populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego musi mieć poziom ekspresji PD-L1 > 50%.

Wszystkie przedstawione dane zostały zaktualizowane do polskich norm w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (masy ciała i powierzchni masy ciała pacjenta) oraz użyteczności stanów zdrowia.

Powyższe dane wejściowe zaimplementowano do modelu w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca w wariancie podstawowym AE uwzględnił dożywni horyzont czasowy wynoszący 20 lat. Jest to w przypadku populacji docelowej przedmiotowego wniosku założenie bardzo wątpliwe – pacjenci z nowotworem płuc w III i IV stopniu zaawansowania mają bardzo złe rokowania. Dodatkowo jest to założenie, które w największym stopniu wpływa na wyniki analizy (horyzont czasowy z badania KEYNOTE 010 wynoszący 28 miesięcy został uwzględniony w analizie wrażliwości - patrz rozdz. 5.2.3). W dokumencie NICE 2016, analiza ekonomiczna została przeprowadzona przez wnioskodawcę przy uwzględnieniu leczenia pacjentów przez okres maksymalnie 2 lat. Komisja stwierdziła, iż jest to prawidłowe założenie, uzasadnione przez dostępne dowody kliniczne. Jednocześnie komisja wskazała, iż zgodnie z aktualną wiedzą na temat przebiegu choroby, przyjęcie założenia o 20 letnim efekcie terapeutycznym interwencji jest niezasadne. Natomiast w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2016) wnioskodawca wybrał 10-letni horyzont czasowy. W powyższym dokumencie również zwrócono uwagę, że jest to długi horyzont czasowy w porównaniu do czasu trwania badania klinicznego, a w wydanej rekomendacji refundacyjnej stwierdzono, iż leczenie powinno trwać do momentu udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie do 2 lat, w zależności, który czynnik wystąpi wcześniej.

Uwzględnione w podstawowym wariancie AE wartości użyteczności (oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE 010) są wyższe niż wartości odnalezione w literaturze. Wnioskodawca uwzględnił alternatywne wartości użyteczności w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i powodowały one znaczący (~30%) wzrost wartości ICUR.

W analizie wrażliwości krzywą PFS dla PEMBR modelowano przy pomocy funkcji log-logistycznej, jednego z bardziej optymistycznych wariantów (~10% PFS po 300 tyg. leczenia), natomiast wydaje się, iż bardziej zasadny byłby wybór funkcji wykładniczej, która jest wariantem skrajnym dla krzywej PFS i charakteryzuje się bardziej prawdopodobnym przebiegiem (~1% PFS po 200 tyg. leczenia). Uwzględnienie przy modelowaniu PFS dla PEMBR funkcji wykładniczej powoduje wzrost wartości ICUR o 4-7%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

W trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym analitycy Agencji odnaleźli rekomendację CADTH 2016 oraz NICE 2016, zawierające ocenę analiz ekonomicznych.

W pierwszym przypadku analizie podlegał model obejmujący populację pacjentów z zaawansowanym miejscowo bądź przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$ u dorosłych chorych po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii, podczas gdy w niniejszej analizie oceniane jest jedynie stosowanie wnioskowanej terapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. NICE stwierdził, iż przyjęta struktura modelu w analizie ekonomicznej jest prawidłowa, a założenie iż terapia miałaby być przerwana po dwóch latach jest słuszne. Zwrócono jednak uwagę, iż największej niepewności wynika z braku pełnych danych dotyczących czasu trwania leczenia.

W ocenianej przez pCORD (Pan-Canadian Oncology Drug Review) analizie uwzględniono koszt badania ekspresji PD-L1, koszty leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i progresji choroby oraz koszt kolejnych linii leczenia. Komisja zwróciła uwagę, że niepewność dotycząca wartości użyteczności stanów zdrowia, ekstrapolacja przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby

(PFS) w ponad 10-letnim horyzoncie czasowym oraz czas trwania leczenia miały największy wpływ na wartość wskaźnika ICER. Komisja stwierdziła również, że mimo uzyskania lepszych efektów zdrowotnych w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, niż w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, to jednak istnieje niewielka różnica pomiędzy otrzymanymi wartościami wskaźnika ICER dla poszczególnych subgrup.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania przeprowadzone przy uwzględnieniu refundacji jedynie wnioskowanej postaci technologii lekowej (opakowanie 100 mg), bez uwzględniania opakowania 50 mg oraz z wyłączeniem możliwości stosowania inhibitorów EGFR i AKL w kolejnych liniach leczenia. Uwzględniono również nowy próg opłacalności wynoszący 134 514 PLN.

Tabela 32. Obliczenia analityka Agencji w porównaniu do obliczeń wnioskodawcy

Substancja czynna	ICUR [PLN/QALY]		Cena progowa [PLN]	
	analiza wnioskodawcy	zaktualizowana analiza wnioskodawcy	analiza wnioskodawcy	zaktualizowana analiza wnioskodawcy
PEMBR vs DCT	438 341/ []*	439 701/ []*	4 207,34/ []*	4 320,65/ []*
PEMBR vs PMX	438 585/ []*	439 927/ []*	4 714,06/ []*	4 822,76/ []*

* bez RSS / z RSS

Uwzględnienie powyższych zmian spowodowało niewielki wzrost wartości ICUR (~2%) i nie miało wpływu na wnioskowanie analizy.

5.4. Komentarz Agencji

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

Najpoważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak badań oceniających długookresową skuteczność wnioskowanej technologii oraz brak badań bezpośrednio porównujących PEMBR z PMX. W związku z brakiem danych długookresowych konieczne było ich modelowanie co w znaczącym stopniu ogranicza wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, natomiast w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących PEMBR z DCT konieczne było oparcie analizy o wyniki porównania pośredniego co również obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

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 w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc pembrolizumabem (ICD-10 C34)”, tj. w populacji dorosłych pacjentów z $\geq 50\%$ obecnością ekspresji PDL-1 w komórkach nowotworowych, po niepowodzeniu lub nietolerancji ≥ 1 linii leczenia systemowego.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym (począwszy od stycznia 2018 do grudnia 2019 r.).

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: aktualny i nowy. W scenariuszu aktualnym przyjęto, że w populacji docelowej stosuje się docetaksel i pemetreksed. Ich udziały w rynku określono na podstawie danych z badania Gregorc 2014 (57,4% docetaksel i 42,6% pemetreksed). W scenariuszu nowym założono, że pembrolizumab będzie refundowany w ocenianym programie lekowego i „przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji, jako najbardziej skuteczna z dostępnych opcji.”

Wykonano analizę wrażliwości dla parametrów niepewnych oraz w największym stopniu wpływających na wyniki. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel® 2010.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową określono na podstawie danych dotyczących zapadalności na raka płuc w Polsce (dla osób w wieku 15+) wg KRN z lat 1999-2014. Dane te prognozowano przy pomocy trendu liniowego na horyzont czasowy analizy. W obliczeniach uwzględniono także dane dotyczące:

- odsetka pacjentów z NDRP wśród wszystkich przypadków raka płuc (85% wg 6 badań: Barni 2015, McKay 2016, Pan 2013, Gridelli 2011, Krzakowski 2004, Jassem 2014),
- odsetka pacjentów z III/IV stopniem zaawansowania nowotworu (70% – średnia z badań Barni 2015, rekomendacja Prezesa Agencji 31/2011 i 38/2011, Krzakowski 2009),
- odsetka osób leczonych w I i II linii (odpowiednio: 80,1% i 34,6% wg Gridelli 2011),
- odsetka pacjentów w stopniu sprawności 0-1 w skali ECOG (83,1% – średnia ważona liczbą pacjentów w 9 publikacjach: Schutte 2005, Murillo 2006, Eccles 2011, Gridelli 2011, Pan 2013, Gregorc 2014, Kelly 2015, Ramlau 2015, Barni 2015),
- odsetka osób, u których wykonuje się test w kierunku obecności ekspresji PD-L1 (47,1% wg AWA Tarceva AOTMiT-OT-4351-18/2015),
- odsetek pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ (28,5% wg Herbst 2016).

W związku z nieodnalezieniem danych specyficznych, założono że odsetek osób, u których wykonuje się test w kierunku obecności ekspresji PD-L1 będzie odpowiadał odsetkowi pacjentów, u których robi się test na obecność genu EGFR. Do powyższych oszacowań wykorzystano badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w bazie PubMed oraz dodatkowo w wyniku przeglądu niesystematycznego.

„Ze względu na brak dostępnych źródeł danych, w obliczeniach założono, że wszyscy pacjenci z tak wyznaczonej populacji spełniają pozostałe kryteria włączenia”, określone we wnioskowanym programie lekowym.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków, kwalifikacji i monitorowania leczenia, leczenia w kolejnej linii, przebywania pacjenta w stanie po progresji, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z proponowanym lub aktualnym programem lekowym, lub też z ChPL. Masę i powierzchnię ciała pacjentów zaczerpnięto z AE Opdivo.

Koszt pembrolizumabu określono na podstawie danych wnioskodawcy. Koszty docetakselu i pemetreksedu w wariantcie bez RSS przyjęto zgodnie z OMZ (27.06.2017 r.), a w wariantcie z RSS w oparciu o komunikaty DGL (05.2016-04-2017 r.). Koszt jednostkowy leków ponoszony przez NFZ oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży poszczególnych leków z daną substancją czynną wg komunikatów DGL. Koszty leków dodatkowych (deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12) przyjęto na podstawie OMZ (27.06.2017 r.) i portalu Medycyna Praktyczna. Koszty pozostałe oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	405	408
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	405	408

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt pembrolizumabu	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Koszt docetakselu	████████	████████	████████	████████
Koszt pemetreksedu	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	7,21 / 5,99	11,38 / 9,88	7,25 / 6,03	11,42 / 9,92
Scenariusz nowy				
Koszt pembrolizumabu	████████	████████	████████	████████
Koszt docetakselu	███	███	███	███
Koszt pemetreksedu	███	███	███	███
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	55,40 / █████	110,61 / █████	55,40 / █████	110,61 / █████
Koszty inkrementalne				
Koszt pembrolizumabu	████████	████████	████████	████████
Koszt docetakselu	████████	████████	████████	████████
Koszt pemetreksedu	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	48,19 / █████	99,23 / █████	48,16 / █████	99,19 / █████

Wprowadzenie do refundacji pembrolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 48 mln PLN (████████ z RSS) w I roku i 99 mln PLN (████████ z RSS) w II roku. Wydatki z perspektywy wspólnej były mniejsze od tych z perspektywy NFZ o maksymalnie 0,1%.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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?	?	W analizie założono, że liczebność populacji, w której będzie stosowany wnioskowany lek, będzie odpowiadała liczebności populacji docelowej. Jest to założenie konserwatywne dla wnioskowanej technologii. Warto jednak zauważyć, że niepewna jest liczebność pacjentów z populacji docelowej, którą oszacowano na podstawie połączenia danych z wielu, różnych badań oraz założenia wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto go zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT oraz okresem, na który wydawana jest pierwsza decyzja refundacyjna.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca konserwatywnie założył, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą leczeni wnioskowanym lekiem, co wydaje się mało prawdopodobne. Jednak nie jest możliwe przewidzenie rzeczywistych zmian w analizowanym rynku leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Na podstawie udostępnionych przez NFZ danych, trudno odpowiedzieć na niniejsze pytanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku zadeklarowano dużo niższą wie kość dostaw ocenianego produktu leczniczego niż ta, która będzie potrzebna dla populacji oszacowanej w analizie wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów, w związku z faktem, że będzie dostępny w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył, że wnioskowany lek wejdzie do już istniejącej grupy limitowej (1143.0 Pembrolizumab), w której aktualnie znajduje się produkt Keytruda 50 mg refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości niepewnych parametrów.

Ograniczenia 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.”
- „Rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP na terapię docetakselem oraz pemetrekselem został oszacowany na podstawie danych z trzech badań: dwóch przeprowadzonych we Włoszech oraz jednego przeprowadzonego w USA. Nie istnieją polskie dane pozwalające oszacować rozkład tych terapii wśród populacji docelowej, jednak ze względu na dość zbliżone wartości we wszystkich trzech publikacjach można przypuszczać, iż również w Polsce rozkład terapii będzie podobny.
- 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 analizie u części pacjentów może nastąpić podwójne naliczanie kosztów leczenia (w progresji) oraz kosztów monitorowania choroby. Wynika to z trudności dokładnego określenia czasu przejścia pacjenta w stan progresji. Ograniczenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, ze względu na stosunkowo niskie koszty progresji.
- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa 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.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Odnaleziono nieprawidłowości opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych badań. Szczególnie wątpliwości wzbudza zastosowany odsetek pacjentów, u których będzie wykonywany test PD-L1. Warto zauważyć, że maksymalną wartość tego parametru testowano w analizie wrażliwości i powodowała ona największy wzrost wyników, tj. o 113% w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy. Na dużo większą liczbę pacjentów, którzy będą się kwalifikować do leczenia pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu (ok. 1000-1500 osób) wskazali eksperci kliniczni, przy ocenie przedmiotowej technologii lekowej w mniejszej dawce (50 mg) w 2016 r. (patrz AWA nr OT.4351.38.2016).

Niepewny jest także podział rynku leków w scenariuszu aktualnym, który w analizie podstawowej założono na podstawie włoskiego badania (Gregorc 2014). Wprowadzając parametr ten testowano w analizie wrażliwości (na podstawie wartości z innych, odnalezionych badań), jednak nie wiadomo, czy rozważane wartości odzwierciedlają rzeczywistą sytuację w Polsce.

Przy opisie problemu zdrowotnego wnioskodawca podał, że NDRP stanowi 85-90% pierwotnych nowotworów płuc. Natomiast w analizie wrażliwości testował maksymalną wartość tego parametru wynoszącą 87,34% (średnia ważona liczebnością populacji z kilku badań). Mimo to testowanie maksymalnej wartości tego parametru (czyli 90%) powoduje niewielką zmianę wyników (wzrost o 3%) w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Niezrozumiałe jest uwzględnienie w analizie wnioskodawcy pembrolizumabu w dawce 50 mg oraz podziału rynku pembrolizumabu między dawkę 50 mg i 100 mg, ponieważ przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy tylko dawki 100 mg. Tym samym do refundacji w ocenianym wskazaniu wejdzie, tylko produkt Keytruda w dawce 100 mg. W związku z czym analiza wnioskodawcy powinna uwzględniać jedynie ocenianą dawkę. Postępowanie zastosowane w analizie wnioskodawcy zaniża zarówno koszty pembrolizumabu, jak i koszty całkowite (o ok. [redacted]) w wariancie z uwzględnieniem RSS. Natomiast nie powoduje zmian w wariancie bez RSS, ponieważ cena NFZ za mg obu opakowań produktów Keytruda jest taka sama.

Koszty leków zastosowanych w analizie są zgodne z aktualnym OMZ (25.10.2017 r.). Po dacie złożenia przedmiotowego wniosku do refundacji weszły dwa produkty Pemetrexed Zentiva oraz rozszerzono wskazania refundacyjne dla Dexamethasone KRKA, jednak uwzględnienie ich cen nie powoduje zmiany kosztów pemetreksedu czy deksametazonu, gdyż były one ważne liczbą sprzedanych opakowań. Natomiast dla nowych leków nie zaraportowano jeszcze niniejszych danych. Jednak uwzględnienie w obliczeniach najnowszego komunikatu DGL z okresu I-VII.2017 r. powoduje zmniejszenie kosztów jednostkowych aktualnie refundowanych komparatorów, a tym samym niewielki wzrost wydatków NFZ (<0,5% bez RSS i ok. [redacted] w I roku i ok. [redacted] w II roku z RSS). Zidentyfikowano także zmianę cen niektórych produktów zawierających kwas foliowy zgodnie z podanym źródłem danych (portal Medycyna Praktyczna). Warto też zaznaczyć, że koszty docetakselu i pemetreksedu przyjęte w wariancie z RSS, na podstawie komunikatów DGL, mogą nie odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS dla tych leków.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

- odsetek pacjentów z NDRP (80% lub 87,3%),
- odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania IIB/IV (60% lub 80%),
- odsetek pacjentów leczonych w I i II linii (odpowiednio: 77,3% i 35,6% lub 71,4% i 52%),
- odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 (65% lub 99,4%),
- odsetek pacjentów, u których wykonuje się test PD-L1 (100%),
- odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 (23,2%),
- włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku,
- efektywność interwencji (minimalna lub maksymalna),
- udział docetakselu i pemetreksedu (odpowiednio: 45,1% i 54,9% lub 52,2 i 47,8%),
- masa ciała pacjentów (55 lub 73,1 kg),
- powierzchnia ciała pacjentów (1,60 lub 1,86 m²),
- koszt podania leków w ambulatorium,
- koszt kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem (test PD-L1+PET lub 0 PLN),
- tygodniowy koszt monitorowania terapii pembrolizumabem (jak pemetreksed+PET lub jak erlotynib/gefitynib/krycotynib),
- koszty po wystąpieniu progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej wg AE Opdivo,
- zużycie leków z uwzględnieniem wastage.

Poniżej podano minimalne i maksymalne wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 36. Analiza wariantów skrajnych

Koszty inkrementalne [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	48,19 / █████	99,23 / █████	48,16 / █████	99,19 / █████
Wariant minimalny	37,70 / █████	77,63 / █████	37,67 / █████	77,60 / █████
Wariant maksymalny	102,43 / █████	210,91 / █████	102,35 / █████	210,82 / █████

W ramach analizy wrażliwości najniższe wydatki NFZ osiągnięto przy testowaniu najniższej wartości dla odsetka pacjentów ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG (65%), natomiast najwyższe – dla 100% odsetka pacjentów, u których wykonuje się test PD-L1.

Wydatki z perspektywy NFZ związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej będą zawierać się między: 38-102 mln PLN (██████ PLN z RSS) w I roku oraz 78-211 mln PLN (██████ PLN z RSS) w II roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej były mniejsze od wydatków z perspektywy NFZ o maksymalnie 0,14%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W poniższych obliczeniach uwzględniono zaktualizowane, średnie koszty leków za mg, oszacowane w oparciu o najnowszy komunikat DGL I-VII.2017 r. i portal Medycyna Praktyczna:

- docetaksel: 3,74 PLN bez RSS, 0,76 PLN z RSS; pemetreksed: 5,44 PLN bez RSS i 2,96 PLN z RSS.
- kwas foliowy: 0,53 PLN.

Tabela 37. Obliczenia własne analityka Agencji w porównaniu do obliczeń wnioskodawcy

Oszacowania AWB	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]	
Analiza wnioskodawcy	48,19 / █████	99,23 / █████
Analiza wnioskodawcy przy uwzględnieniu tylko ocenianej dawki (Keytruda 100 mg)	48,19 / █████	99,23 / █████

Zaktualizowana analiza wnioskodawcy (o najnowszy komunikat DGL) przy uwzględnieniu tylko ocenianej dawki (Keytruda 100 mg)	48,41 / []	99,48 / []
--	-------------	-------------

Zaktualizowanie oszacowań wnioskodawcy (z uwzględnieniem ocenianego produktu, czyli Keytruda 100 mg) powoduje minimalny wzrost wydatków w wariantcie bez RSS (<0,5%) oraz niewielkie wzrost wydatków w wariantcie z RSS (o ok [] w I roku i ok [] w II roku) z perspektywy NFZ w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje dodatkowe koszty w wysokości kilkudziesięciu milionów złotych z perspektywy NFZ i wspólnej, bez względu na zastosowanie RSS. Wydatki NFZ wynikają z faktu, że pembrolizumab jest droższy od aktualnie stosowanych leków w ocenianej populacji. Ponadto wnioskodawca wskazał, że wzrost wydatków związany jest także z tym, że pembrolizumab jest skuteczniejszy (wydłuża przeżycie pacjentów) niż aktualnie rozważane opcje terapeutyczne, w związku z czym jest dłużej stosowany.

Największym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewna liczebność populacji docelowej, która jest tożsama z populacją, w której będzie stosowany oceniany lek (szczególnie przyjęty odsetek pacjentów, u których będzie wykonywany test na ekspresję PD-L1. Niepewny jest także podział rynku między aktualnie stosowane leki, ich koszty zastosowane w wariantcie z RSS (mogą nie odzwierciedlać tych aktualnie obowiązujących) oraz stopień przejścia rynku przez pembrolizumab, w przypadku jego refundacji. Niniejsze ograniczenia przekładają się na niepewność przedstawionych wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy było wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Proponowanym rozwiązaniem było obniżenie limitu finansowania o 25% (zgodnie z zapisem ustawy o refundacji) w następujących grupach limitowych:

- 1050.1 blokery TNF - adalimumab
- 1073.0 Palivizumab
- 1082.0 Trastuzumabum
- 1019.0 Fulvestrant
- 1053.0 anagrelidum.

Obniżenie limitu będzie wynikać z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w obrębie poszczególnych grup limitowych.

W celu oszacowania oszczędności NFZ przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w rozważanych grupach limitowych na okres styczeń 2018-grudzień 2019 r. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKARpro, wybierając najlepiej dopasowany do danych model regresji.

Tabela 38. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Proponowane rozwiązanie	I rok analizy	II rok analizy
Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników	66 150 773,51	66 007 081,22

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków NFZ, spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej, przy uwzględnieniu RSS w obu latach analizowanego horyzontu czasowego oraz przy nieuwzględnieniu RSS w I roku analizy (ale już nie w II roku).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Projekt programu lekowego jest zbieżny w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej, a także dane potrzebne do wskazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. Sugeruje się dodanie w kryteriach monitorowania przeprowadzania testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, ponieważ ciąża stanowi jedno z kryteriów wyłączenia z programu.

W ChPL Keytruda zwrócono uwagę na:

- wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.
- możliwość wystąpienia podczas leczenia pembrolizumabem, m.in.: zapalenia jelita grubego, zapalenia przysadki mózgowej, ciężkich reakcji skórnych, w związku z czym należy prowadzić obserwację w celu wykrycia ich objawów podmiotowych i przedmiotowych.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: NDRP z potwierdzoną obecnością rearanżacji PD-L1 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 16.11.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: pembrolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowe i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na: skuteczność leczenia. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych ograniczono refundację do określonego czasu leczenia pembrolizumabem (2 lata) oraz uzależniono ją od obniżenia ceny leku. W rekomendacjach podkreślono także potrzebę oceny danych długoterminowych dotyczących efektywności pembrolizumabu oraz niepewność w wyborze ekspresji PD-L1 jako kryterium definiujące populację, która może najlepiej odpowiedzieć na ocenianą terapię. W rekomendacjach negatywnych zwrócono głównie uwagę na nieopłacalność technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP z pozytywnym PD-L1 po wcześniejszej chemioterapii	Pembrolizumab jest rekomendowany do finansowania jako opcja w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z PD-L1 pozytywnym, którzy mieli co najmniej 1 chemioterapię (i celowane leczenie, jeżeli mają mutację aktywującą w genie EGFR lub ALK), <u>tylko jeżeli</u> : <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pembrolizumabem zostanie zatrzymane po 2 latach nieprzerwanej terapii i braku udokumentowanej progresji choroby oraz • firma zapewni lek (z rabatem) zgodnie z porozumieniem handlowym, zawartym z angielskim NHS. Leczenie pembrolizumabem u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię tym lekiem, przed publikacją niniejszej rekomendacji, może być kontynuowane na dotychczasowych zasadach, do czasu podjęcia przez lekarza i pacjenta decyzji o jego zaprzestaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Komisja uznała, że pembrolizumab dostarcza ważnej korzyści wydłużającej życie w ocenianym wskazaniu (na podstawie badania KEYNOTE-010), spełnia kryteria leczenia ostatniej szansy (<i>end-of-life criteria</i>) oraz jest opłacalną technologią (przy założeniu dwuletniej terapii). Zaleciła także aktualizację rekomendacji po 2 latach od publikacji, w celu wzięcia pod uwagę danych z dłuższego okresu obserwacji.
HAS 2017 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 po co najmniej jednej, wcześniejszej chemioterapii (pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK powinni mieć wcześniejsze terapie celowane)	Pembrolizumab (produkt Keytruda) jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Faktyczną korzyść (SMR) z zastosowania pembrolizumabu określono jako ważną. Biorąc pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> - dane z kluczowego badania, które wykazało, że pembrolizumab wydłuża przeżycie całkowite o 1,9 miesiąca w porównaniu z docetakselem, ale nie wykazało wydłużenia przeżycia wolnego od progresji; - brak wiarygodnych danych statystycznych potwierdzających skuteczność między podgrupami z ekspresją PD-L1: 1-49% i $\geq 50\%$; - otwarty charakter badania, co mogło wpływać na wyniki i nie pozwalało na zbadanie jakości życia, Komisja uznała, że pembrolizumab przynosi niewielką dodatkową korzyść (ASMR IV) w porównaniu z docetakselem w ocenianym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
GBA 2017, BG 2017 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z obecnością ekspresji PD-L1, po wcześniejszej chemioterapii (pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK powinni mieć wcześniej stosowane terapie celowane)	Pembrolizumab (produkt Keytruda) jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Pembrolizumab wykazał znaczną dodatkową korzyść w porównaniu do docetakselu. Nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu z BSC, czyli u pacjentów, u których nie można zastosować docetakselu, pemetreksedu i niwolumabu.
SMC 2016 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z obecnością ekspresji PD-L1, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą chemioterapię	Pembrolizumab (produkt Keytruda) jest rekomendowany do ograniczonego finansowania w ocenianym wskazaniu w obrębie szkockiego NHS. Leczenie jest ograniczone do dwuletniego stosowania. Opinię wydano po przeprowadzeniu pełnej oceny dla leku ostatniej szansy i dla leku sierocego. <u>Uzasadnienie:</u> Pembrolizumab w porównaniu ze standardową monoterapią taksanami, istotnie poprawia przeżycie całkowite u pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 po progresji na chemioterapię opartą na platynach. Przy wydawaniu rekomendacji wzięto pod uwagę korzyść z zastosowania umowy podziału ryzyka (Patient Access Scheme - PAS), która poprawiała kosztową-efektywność leku. Rekomendacja uzależniona jest od stałej dostępności leku w PAS bądź też równoważnej lub niższej ceny na wykazie.
pCORD 2016 (Kanada)	Leczenie pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 (potwierdzoną przez zwalidowany test), po progresji na lub po chemioterapii zawierającej platyny (pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK powinni mieć progresję na terapię celowane przed zastosowaniem ocenianego leku)	Pembrolizumab jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu, <u>pod warunkiem</u> poprawy kosztowej-efektywności leku do takiej, którą można zaakceptować. Pacjenci mogą otrzymywać terapię pembrolizumabem do 12 miesięcy, jeżeli doświadczą radiograficznej progresji, potwierdzonej przez badacza, według kryteriów odpowiedzi związanych z odpornością po zaprzestaniu ich początkowej terapii pembrolizumabem, z powodu osiągnięcia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi lub przyjęcia 25 podań leku. Finansowaniem powinni zostać objęci pacjenci z PD-L1 $\geq 1\%$ oraz z dobrą sprawnością. Leczenie pembrolizumabem powinno być kontynuowane do czasu potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub przez maksymalnie 2 lata, w zależności od tego co wystąpi wcześniej. <u>Uzasadnienie:</u> Uznano, że pembrolizumab dostarcza satysfakcjonującej, klinicznej korzyści netto w porównaniu do docetakselu, na podstawie statystycznie i klinicznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego, trwania odpowiedzi, znaczącej poprawy profilu bezpieczeństwa oraz braku pogorszenia w jakości życia. Komitet był usatysfakcjonowany, że pembrolizumab jest dostosowany do korzyści pacjenta. Mimo to, pembrolizumab nie był kosztowo-efektywną terapią.
ZN, ACP 2016 (Holandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z obecnością ekspresji PD-L1 po przebytej przynajmniej jednej linii chemioterapii	Pembrolizumab (produkt Keytruda) nie jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu. Lek mógłby być finansowany w sytuacji obniżenia ceny, która poprawiłaby kosztową-efektywność oraz zmniejszyła wpływ na budżet. <u>Uzasadnienie:</u> Keytruda nie powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na zbyt wysoką cenę. Ponadto terapię uznano jedynie za leczenie paliatywne.
PBAC 2016 (Australia)	Leczenie dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z obecnością ekspresji PD-L1 $>50\%$, z progresją po wcześniejszej chemioterapii opartej na platynach lub terapię celowane na EGFR lub TKI bądź krzyzotynib (jeżeli dotyczy)	Pembrolizumab (produkt Keytruda) nie jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu, z powodu niekorzystnego i niepewnego kosztu-efektywności. <u>Uzasadnienie:</u> Pembrolizumab był skuteczniejszy niż docetaksel i pemetreksed, ale wie kość zysku nad pemetreksedem była mniej jasna, z powodu przeprowadzonego porównania pośredniego. Zwrócono także uwagę, że istnieje niepewność w wyborze ekspresji PD-L1 jako kryterium do określenia optymalnej grupy pacjentów, która może najlepiej odpowiadać na leczenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PTAC 2016 (Nowa Zelandia)	Leczenie pacjentów w II lub III linii z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, nieresekcyjnym, z obecnością ekspresji PD-L1 >1%	<p>Pembrolizumab jest rekomendowany do finansowania w ocenianym wskazaniu z niskim priorytetem. Komitet zalecił, żeby niniejsza ocena została skierowana do Podkomitetu Leczenia Nowotworów (Cancer Treatments Subcommittee) w celu określenia właściwego trwania leczenia, użyteczności PD-L1 jako biomarkera i kryteriów selekcji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pembrolizumab wykazał poprawę w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP nad docetakselem, jednak brak jest danych długoterminowych.</p>

W 2016 r. walijski AWMSG odstąpił od oceny pembrolizumabu (produkt Keytruda) w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością ekspresji PD-L1, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą chemioterapię (pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK mogli także otrzymywać terapie celowane przed zastosowaniem ocenianego leku), z powodu trwającej oceny NICE [AWMSG 2016].

Irlandzki NCPE jest w trakcie oceny pembrolizumabu (produkt Keytruda) w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z obecnością ekspresji PD-L1, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą chemioterapię (pacjenci z mutacjami EGFR lub ALK powinni także otrzymywać terapie celowane przed zastosowaniem ocenianego leku) [NCPE 2016].

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda, 100 mg, w leczeniu II rzutu NDRP, jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i nie są stosowane żadne ograniczenia ani RSS. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, (EAN:5901549325126) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Wnioskodawca zaproponował RSS oraz włączenie produktu do aktualnie istniejącej grupy limitowej 1143.0 - Pembrolizumab.

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca określa się raka tchawicy, oskrzeli i mięszu płucnego. Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na niedrobnokomórkowe i drobnokomórkowe. NDRP rozpoznawany jest u 80-90% wszystkich przypadków raka płuca. Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych i chorych w stopniu IIIB wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono docetaksel oraz pemetreksed. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegółowy rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** AWA) oraz są refundowane ze środków publicznych, docetaksel bez ograniczeń w rozpoznaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pemetreksed w ramach programu lekowego w NDRP o określonym typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkokomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

W ramach AKL wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (PEMBR vs DCT, badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego PEMBR vs PMX. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia PEMBR związana jest z wydłużeniem OS oraz PFS w porównaniu z terapią DCT i PMX. Przedstawione dane dotyczące jakości życia wskazały, że wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Ponadto, w każdej z ocenianych domen (funkcjonalnych oraz objawowych) odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w danej domenie przedstawiały się korzystniej dla grupy PEMBR w porównaniu do DCT. Nie oceniono jakości życia dla PEMBR vs PMX.

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy przede wszystkim brak porównania bezpośredniego dla PEMBR względem drugiego komparatora (PMX) oraz występowanie heterogeniczności pod względem populacji oraz definiowania punktów końcowych w publikacjach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Ponadto, pomimo dużej liczby pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-010 stosunkowo niewielka ich część (około 20% pacjentów leczonych PEMB) pokrywa się z populacją docelową. Dodatkowo, populacja uwzględniona w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim dla komparatora nie była diagnozowana pod kątem ekspresji PD-L1, w związku z czym była populacją szerszą niż wnioskowana. Natomiast, dla porównania z PMX włączano także pacjentów z 2. stopniem sprawności wg ECOG oraz zaawansowaniem choroby IIIA. Brak danych długookresowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii, natomiast dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badania KEYNOTE-010 dostępne są jedynie w postaci abstraktów.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów z NDRP o ekspresji PD-L1 TPS \geq 1% (szerszej niż wnioskowana). W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa również wykazano przewagę

PEMBR nad DCT. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie DCT. Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego PEMBR vs PMX, a jedynie przedstawił zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w poszczególnych badaniach. Do najczęściej występujących AE specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczono niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi (SAE) w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania, w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej ≥ 1 linii leczenia zaawansowanego NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano PEMBR względem DCT oraz PMX. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat).

Obliczone w AE wnioskodawcy współczynniki ICUR wynoszą, zarówno dla porównania z DCT jak i PMX ok. 440 tys. PLN bez RSS oraz ██████████ PLN z RSS i znacząco przekraczają próg opłacalności. Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wyznaczone wartości progowe.

Obliczone w ramach obliczeń własnych Agencji współczynniki ICUR wynoszą, zarówno dla porównania z DCT jak i PMX ok 440 tys. PLN bez RSS oraz ██████████ PLN z RSS i w niewielkim stopniu odbiegają od oszacowań wnioskodawcy. Również wyniki analizy progowej przeprowadzone względem aktualnie obowiązującego proggu opłacalności wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wyznaczone wartości progowe. Wnioskowanie analizy zostaje zachowane.

Najpoważniejszym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak badań oceniających długookresową skuteczności wnioskowanej technologii oraz brak badań bezpośrednio porównujących PEMBR z PMX. W związku z brakiem danych długookresowych konieczne było ich modelowanie co w znaczącym stopniu ogranicza wiarygodność przeprowadzonych oszacowań, natomiast w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących PEMBR z PMX konieczne było oparcie analizy o wyniki porównania pośredniego co również obniża wiarygodność otrzymanych wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego po wprowadzeniu do refundacji produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomorkowego raka płuc pembrolizumabem (ICD-10 C34)”.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym. W scenariuszu aktualnym rynek podzielono między docetaksel i pemetreksed, natomiast w scenariuszu nowym założono, że pemetreksed przejmie w całości ich udziały.

Oszacowania wnioskodawcy wskazały, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków o 48 mln PLN (██████████ z RSS) w 2018 roku i 99 mln PLN (██████████ z RSS) w 2019 roku zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Analiza niepewnych parametrów wykazała, że ww. wydatki mogą zawierać się między: 38-102 mln PLN (██████████ PLN z RSS) w 2018 roku oraz 78-211 mln PLN (██████████ PLN z RSS) w 2019 roku z obu analizowanych perspektyw.

Obliczenia analityka Agencji (aktualizacja danych oraz uwzględnienie tylko 1 wnioskowanej dawki produktu Keytruda) powodowały wzrost przedmiotowych wydatków w wariancie z RSS, tj.: ██████████ PLN odpowiednio w I i II roku.

Największym ograniczeniem ww. oszacowań wynika z niepewnej liczby pacjentów w populacji docelowej, a tym samym, w populacji pacjentów, w której będzie refundowany wnioskowany lek.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia oraz testu ciążowego (lub informacji o stosowaniu środków, które zapobiegają ciąży) w kryteriach monitorowania.

Ponadto proponuje się zawrzeć dodatkowe informacje o wyborze dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej w części dotyczącej badań przy kwalifikacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji odnoszących się do refundacji produktu Keytruda (pembrolizumab) w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1, po wcześniejszej chemioterapii. 6 rekomendacji było pozytywnych, głównie z powodu skuteczność leczenia pembrolizumabem. W 3 z 6 rekomendacji pozytywnych warunkowano refundację pembrolizumabu od obniżenia jego ceny oraz ograniczono czas jego stosowania (do 2 lat). W 2 rekomendacjach negatywnych zwrócono głównie uwagę na nieopłacalność ocenianej technologii. Ponadto w rekomendacjach podkreślano potrzebę oceny danych długoterminowych dotyczących efektywności pembrolizumabu oraz niepewność w wyborze ekspresji PD-L1 jako kryterium definiujące populację, która może najlepiej odpowiedzieć na ocenianą terapię.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- 1) Informacje wstępne: brak
- 2) Analiza problemu decyzyjnego: brak
- 3) Analiza kliniczna: brak
- 4) Analiza ekonomiczna

W związku z brakiem opublikowanych danych dotyczących efektywności praktycznej wnioskowanej technologii lekowej nie było możliwe ich przedstawienie oraz ocena. W związku z powyższym nie było również możliwe przeprowadzenie oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby na podstawie danych dotyczących efektywności praktycznej.

- 5) Analiza wpływu na budżet: brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Baas 2016	Baas P, et al., Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1–Positive NSCLC, J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9015)
Barlesi 2016b	Barlesi F, et al., Assessment of health-related quality of life in KEYNOTE-010: a phase II/III study of pembrolizumab versus docetaxel in patients with previously-treated advanced NSCLC, ESMO 2016: 1219P
Cohen 2005	Cohen MH, Johnson JR, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. (2005) FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. Oncologist 10(6):363–368.
Demarinis 2006	Demarinis F. et al., Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC), 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, vol 24, no 18S, 2006:7133.
Dong 2014	Dong L, Han Z, Feng Z, Jia Z. (2014) Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment of nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. J. Int. Med. Res. 42(1):191–197.
Hanna 2004	Hanna N, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy, 2004, J Clin Oncol 22:1589-1597.
Herbst 2016a	Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387(10027):1540–1550
Herbst 2016c	Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido et al. Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1–expressing NSCLC: Updated outcomes of KEYNOTE-010, 2016, Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi552–vi587
Ludwig Boltzman Institut 2016	Ludwig Boltzman Institut HTA. (2016) Horizon Scanning in Oncology. Pembrolizumab (Keytruda) in previously treated advanced non-small lung cancer (NSCLC).
Sun 2013	Sun Y, Wu Y-L, Zhou C-C, Zhang L, Zhang L, Liu X-Y, Yu S-Y, Jiang G-L, Li K, Qin S-K, Ma S-L, Han L, Quinlivan M, Orlando M, Zhang X-Q. (2013) Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study. Lung Cancer 79(2):143–150.
Vergnenegre 2011	Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Pailotin D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C, 0506 GFPC Team, Cost-Effectiveness of Second-Line Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer, J Thorac Oncol. 2011;6: 161–168
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACP 2016	Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van pembrolizumab (Keytruda®), 2016
AHS 2012	Alberta Health Services, NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE III, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-003, April, 2012
AHS 2013	Alberta Health Services, NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6, November, 2013
ASCO 2017	Hanna N., et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 35:3484-3515
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Appraisal information pembrolizumab (Keytruda®) 50 mg powder for concentrate for solution for infusion, (data dostępny 16.11.2017 r.)
BG 2017	Bundesministerium für Gesundheit Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie), Vom 2. Februar 2017
CA 2016	Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer, Guidelines commissioned by Australian Government, Cancer Australia, 18 August 2017 http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations
CCO 2016	Ellis PM., et al., Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 November 14. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-10 Version 3.
CHEST 2013	Dettterbeck FC., et al., Executive Summary Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, CHEST 2013; 143(5)(Suppl):7S–37S
ESMO 2016	Novello S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016

ESMO 2017	European Society for Medical Oncology, Guidelines Committee, eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer, 28 June 2017
GBA 2017	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie), BAnz AT 21.02.2017 B1, Vom 2. Februar 2017
GE 2014	Jassem J., et al., Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 418–431
HAS 2017	Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, 3 mai 2017
KCE 2013	Wauters I., et al., Small cel and non-small cel lung cancer: Diagnosis, treatment and follow-up, 02 October 2013
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, version 9.2017, September 28, 2017
NCPE 2016	National Centre for Pharmacoeconomics, Pembrolizumab (Keytruda®) for NSCLC (second line), (data dostępu 16.11.2017 r.)
NICE 2011	National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 21 April 2011
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab for treating PDL1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy, Technology appraisal guidance, Published: 11 January 2017
PBAC 2016	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting PEMBROLIZUMAB, Powder for injection 50 mg, 1 vial Keytruda
pCORD 2016	pan-Canadian Oncology Drug Review, Expert Review Committee (PERC) Final recommendation for pembrolizumab (Keytruda) for Non-small Cell Lung CAncer, 2016
PTAC 2016	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, meeting held on 3 & 4 November 2016 (minutes for web publishing)
PTOK 2014	Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 07.11.2014
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of lung cancer, A national clinical guideline, February 2014
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, Advice: pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1204/17)
ZN 2016	Zorginstituut Nederland, Pakketadvies pembrolizumab (Keytruda®), 2016
Pozostałe publikacje	
AE Opdivo	Analiza ekonomiczna. Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf
AOTMiT-OT-4351-18/2015	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Tarceva (erlotyn b) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD - 10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-18/2015, Data ukończenia: 12.06.2015 r.
AWA OT.4351.38.2016	Analiza Weryfikacyjna Agencji: Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem, 2016 r.
Barni 2015	Barni S., et al., RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. Lung Cancer 90(2):234–242
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (mm.rrrr)
DGL I-VII.2017 r.	Aktualności Centrali, Komunikat DGL, 20-10-2017 http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Wa ker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 62(3):374–380
Eccles 2011	Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT. (2011) Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 3(4):163–170
EMA 2017	European Medicines Agency, Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6–9 marca 2017 r., 23 March 2017
FDA 2017_03	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017
FDA 2017_06	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017
Gregorc 2014	Gregorc V., et al., Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotin b or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 15(7):713–721

Gridelli 2011	Gridelli C., et al., (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. Lung Cancer 74(3):462–468.
Hanna 2004	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J von, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J. Clin. Oncol. 22(9):1589–1597
Herbst 2016	Herbst RS., (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet 387(10027):1540–1550
Jassem 2014	Jassem J. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzyzłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów Jassem Nowotwory. Journal of Oncology. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0008/33842
Kelly 2015	Kelly K., et al., (2015) Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non–Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology 33(34):4007–4014
KRN	Strona internetowa: Krajowy Rejestr Nowotworów http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/
Krzakowski 2004	Krzakowski M. (2004) Postępy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostęp: http://docplayer.pl/1938977-Postepy-w-leczeniu-niedrobnokomorkowego-raka-pluca-advances-inmanagement-of-non-small-cell-lung-cancer.html
Krzakowski 2009	Krzakowski M. (2009) Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/9272/7892
McKay 2016	McKay C., et al. (2016) Treatment Patterns for Advanced Non-Smallcell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. Clin Lung Cancer.
Medycyna Praktyczna	Strona internetowa: Medycyna Praktyczna – index leków https://indeks.mp.pl/
Murillo 2006	Murillo JR, Koeller J. (2006) Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 11(10):1095–1099
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 6:84.
NFZ 116/2016/DOSZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr: 116/2016/DOSZ, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1162016dsoz,6540.html
NFZ 53/2017/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr: 53/2017/DGL, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-532017dgl,6591.html
NFZ 54/2017/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr: 54/2017/DGL, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542017dgl,6593.html
NFZ 62/2017/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr: 62/2017/DSOZ, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html
NICE TA192	NICE TA192 - Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta192
OMZ (25.10.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
OMZ (27.06.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
OT.4351.38.2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34), Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.38.2016, Data ukończenia: 30 grudnia 2016 r.
Pan 2013	Pan IW., et al., (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with nonsquamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. Lung Cancer 82(3):469–476
PRAC 2015_11	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting on 03-06 November 2015
PRAC 2016_10	PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 24-27 October 2016
PRAC 2017_01	PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017
PRAC 2017_03	PRAC recommendations on signals, Adopted at the 6-9 March 2017 PRAC meeting
PRAC 2017_04	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 3-6 April 2017
PRAC 2017_06	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 June 2017
Ramlau 2015	Ramlau R., et al., (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe. Journal of Thoracic Oncology 10(9):1370–1374

RP 37/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23.06.2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
RP 31/2011	Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia
RP 38/2011	Rekomendacja nr 38/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego
RP 3/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 09.01.2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Schuetz 2005	Schuetz W., et al., (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. J. Clin. Oncol. 23(33):8389–8395
SRP 2/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 09.01.2017 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab), kod EAN: 5901549325003, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
SRP 61/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 z dnia 19.06.2017 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
SRP 62/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19.06.2017 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Statystyk JGP za 2017	Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp
Szczekliak 2016	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczekliak. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Kraków: Medycyna Praktyczna 2016

15. Załączniki

15.1. Analizy wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, sierpień 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków 2017.

15.2. Aktualnie refundowane leki

Tabela 41. Aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne dostępne w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (załącznik B.6. do obwieszczenia), które są dostępne od II lub III linii leczenia

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
kryzotyn b							
Xa kori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004484	26018,19	27319,10	21855,28	0,00	bezpłatny
Xa kori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt)	5909991004507	26018,19	27319,10	27319,10	0,00	bezpłatny
erlotynib							
Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. powł.	5909990334278	6588,00	6917,40	6917,40	0,00	bezpłatny
Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. powł.	5909990334285	8208,00	8618,40	8618,40	0,00	bezpłatny
Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. powł.	5909990334261	1965,60	2063,88	2063,88	0,00	bezpłatny
gefityn b							
Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 szt.	5909990717231	8748,00	9185,40	9185,40	0,00	bezpłatny
ozymertynib							
Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	5000456012058	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny
Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.	5000456012065	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny
pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,10	802,31	584,01	0,00	bezpłatny
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	2920,05	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60	589,68	584,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616,00	5896,80	5840,10	0,00	bezpłatny

Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808,00	2948,40	2920,05	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15	438,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,50	4380,08	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2085,75	2190,04	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,20	584,01	584,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781,00	2920,05	2920,05	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5909991289409	1944,00	2041,20	2041,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	432,00	453,60	453,60	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20	584,01	584,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562,00	5840,10	5840,10	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781,00	2920,05	2920,05	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991270407	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991270414	1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny

Tabela 42. Aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne dostępne w rozpoznaniu C.34 w chemioterapii

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	0,00	bezpłatny

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
cisplatyna							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	0,00	bezpłatny
cyclofosfamid							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny

Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
docetaksel							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
doksosorubicyna							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	8,62	0,00	bezpłatny
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	8,62	0,00	bezpłatny

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,36	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	17,24	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	8,62	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	7,60	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	0,00	bezpłatny
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	0,00	bezpłatny
epirubicyna							
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	36,74	0,00	bezpłatny

Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,40	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	18,37	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,70	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	18,37	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	183,70	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	367,40	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	91,85	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	345,60	362,88	362,88	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	86,40	90,72	90,72	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	21,60	22,68	18,37	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	36,74	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	91,85	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	18,37	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	183,70	0,00	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	91,85	0,00	bezpłatny
etopozyd							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01	0,00	bezpłatny

Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51	0,00	bezpłatny
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny
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	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	0,00	bezpłatny

Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
ifosfamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
irinotekan							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	0,00	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176	237,39	249,26	249,26	0,00	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183	651,02	683,57	683,57	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny

Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	264,60	277,83	277,83	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	183,60	192,78	192,78	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	37,80	39,69	39,69	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	127,44	133,81	133,81	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	394,20	413,91	413,91	0,00	bezpłatny
lanreotyd							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4460,40	4683,42	4683,42	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	0,00	bezpłatny

Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3568,54	3746,97	3746,97	0,00	bezpłatny
Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1611,36	1691,93	1691,93	0,00	bezpłatny
metotreksat							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	33,98	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	8,49	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	16,99	0,00	bezpłatny
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	64,80	68,04	67,96	0,00	bezpłatny
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	16,19	17,00	16,99	0,00	bezpłatny
mitomycyna							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	54,00	56,70	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	108,00	113,40	77,11	0,00	bezpłatny
oktreotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny

Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	2268,00	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3923,64	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	bezpłatny
paklitaksel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,40	317,52	317,52	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny

Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	0,00	bezpłatny
topotekan							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1544,40	1621,62	1621,62	0,00	bezpłatny
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	539,46	566,43	566,43	0,00	bezpłatny
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.po 17 ml	5909990489626	431,57	453,15	453,15	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990924660	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990924677	144,72	151,96	151,96	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990924684	289,44	303,91	303,91	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	78,30	82,22	82,22	0,00	bezpłatny

Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	313,20	328,86	328,86	0,00	bezpłatny
winblastyna							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
winkrystyna							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65	0,00	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
winorelbina							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,20	555,66	555,66	0,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646,00	2778,30	2778,30	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648,00	680,40	555,66	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296,00	1360,80	1360,80	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54,00	56,70	55,57	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270,00	283,50	277,83	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny

Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
--	--------------	---------------	--------	--------	--------	------	-----------