



**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  
(ICD-10: C34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.34.2019

Data ukończenia: 13.08.2019 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. 2018 poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. 2019 poz. 1010 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. 2018 poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (Anaplastic Lymphoma Kinase)
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod krzywą stężenia od czasu
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita
<b>CRB</b>	karboplatyna
<b>CSCO</b>	Chinese Society of Clinical Oncology
<b>CTCAE</b>	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>DCT</b>	docetaksel
<b>DGL</b>	Departament Polityki Lekowej
<b>DOR</b>	trwanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptor)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ-C30</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
<b>EORTC QLQ-LC-13</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GEM</b>	gemcytabina

<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ćwiartkowy)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia
<b>iv.</b>	dożylnie
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>KM</b>	krzywa Kaplana-Meiera
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>mITT</b>	analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź na obiektywną leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PAC</b>	paklitaksel
<b>P-CTH</b>	schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny
<b>PD</b>	progresja choroby
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci komórki 1
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (Programmed death protein 1 ligand)
<b>PEMBR</b>	pembrolizumab
<b>PF</b>	brak progresji (progression free)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMX</b>	pemetreksed
<b>PP</b>	chemioterapia oparta o platynę i pemetreksed
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyk (risk difference)
<b>RECIST</b>	Response evaluation criteria in solid tumors
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby
<b>SEER</b>	Surveillance Epidemiology and End Results
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica (Spanish Society of Medical Oncology)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>T3</b>	trójiodotyronina
<b>T4</b>	tyroksyna
<b>Technologia</b>	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
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TMB</b>	Tumor Mutational Burden
<b>Tot</b>	czas trwania leczenia (time on treatment)
<b>TPS</b>	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1
<b>TSH</b>	tyreotropina
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USA</b>	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WIN</b>	winrelbina
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne Agencji</b>	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
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane
<b>ZNZL</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	55
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>57</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	66
6.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>71</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>72</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>77</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>78</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>82</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.06.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4589.2018.PB.IV

---

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:  
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (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:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

---

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.06.2019 r., znak PLR.4600.4589.2018.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 14.06.2019 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. 2019 poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Pismem o znaku PLR.4604.622.2019 PLR.4604.622.2019.PB z dnia 18.06.2019 r. Ministerstwo Zdrowia poprosiło o realizację niniejszego zlecenia z podziałem na subpopulacje pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym ze względu na odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1, w zakresach:  $\geq 50\%$ , 1-49% oraz  $< 1\%$ .

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.07.2019 r., znak OT.4331.34.2019.JM.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.07.2019 r. pismem z dnia 24.07.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0.

### 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]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126.
<b>Kod ATC</b>	L01XC18 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne: pembrolizumab)
<b>Substancja czynna</b>	pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej z zastosowaniem zwalidowanego testu. U pacjentów z NDRP i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym względem monoterapii pembrolizumabem oraz ocenić korzyści i ryzyko w leczeniu skojarzonym w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p><u>Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</u></p> <p>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowo przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza).</p> <p>Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

Do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone jest również opakowanie produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: 1 fiol. 50 mg, EAN: 5901549325003.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Keytruda, EMA<sup>1</sup>]

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	17.07.2015 r. (rejestracja centralna) 26.07.2018 r. (w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej)
---	--

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>, dostęp: 19.07.2019 r.

<p><b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b></p>	<p><b>Do stosowania w monoterapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;</li> <li>- u osób dorosłych w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;</li> <li>- w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;</li> <li>- w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, 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;</li> <li>- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną;</li> <li>- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;</li> <li>- w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>;</li> <li>- w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</li> </ul> <p><b>Do stosowania w skojarzeniu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;</u></li> <li>- z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych.</li> </ul>
<p><b>Status leku sierocęgo</b></p>	<p>nie dotyczy</p>
<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</p> <p>Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien przedłożyć w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym nie był przedmiotem oceny Agencji. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje dotyczące oceny pembrolizumabu w monoterapii NDRP.

Tabela 3. Stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące oceny pembrolizumabu w monoterapii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> 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)” <b>pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej</b>.</p> <p>W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu z docetakselem oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</b></p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. 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)” była <b>negatywna</b>.</p> <p>W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na ograniczenia analizy klinicznej obniżające jej wiarygodność oraz nieefektywność kosztową i ograniczenia analizy ekonomicznej. Wskazano, że zaproponowany RSS nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza budżetu na refundację wnioskowanej technologii.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> 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 pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” <b>pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej</b>.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność, poprawę jakości życia i zadowalającą tolerancję terapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r.</b>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była <b>pozytywna pod warunkiem</b> zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>W uzasadnieniu powołano się głównie na skuteczność i zadowalającą tolerancję leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznała za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości <b>uznała za zasadne</b> objęcie ww. technologii medycznej pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p> <p>W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność terapii pembrolizumabem wobec docetakselu oraz fakt, że pembrolizumab byłby jedynym refundowanym lekiem immunoterapeutycznym w tym wskazaniu.</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.</b>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była <b>negatywna</b>.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymał stanowisko oraz argumentację z rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. (opisaną powyżej).</p>

Ponadto lek Keytruda był przez Agencję oceniany w czerniaku skóry i błon śluzowych (ICD-10: C43) oraz raku urotelialnym (ICD-10: C65, C66, C67, C68), a także w innych wskazaniach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (m.in. w raku piersi, nowotworze pęcherza moczowego czy jako leczenie uzupełniające w czerniaku). [BIP AOTMiT]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1143.0 pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
--	---

<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne (cytoblok) NDRP o typie niepłaskonabłonkowym;</li> <li>1.2. określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) lub przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3, lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących poziomów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 50\%</math></li> <li>- 1-49%</li> <li>- <math>&lt;1\%</math></li> </ul> </li> <li>1.3. niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;</li> <li>1.4. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1;</li> <li>1.5. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</li> <li>1.6. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny wg aktualnej wersji systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>1.7. nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</li> <li>1.8. wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>1.9. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>1.10. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</li> <li>1.11. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</li> <li>1.12. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualnymi ChPL zawierającymi substancje: pembrolizumab, pemetreksed i pochodna platyny;</li> <li>1.13. czynność nerek umożliwiającą leczenie (klirens kreatyniny powyżej lub równe 50ml/min);</li> <li>1.14. czynność wątroby umożliwiającą leczenie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</li> <li>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</li> </ol> </li> <li>1.15. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu i pochodnej platyny określonych w ChPL;</li> <li>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) zasadami terapii określonymi w punkcie 2.1.;</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(2) kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3 (kryteria wyłączenia z programu).</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;</li> <li>b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;</li> <li>c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;</li> <li>d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;</li> <li>e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym.</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów aktualnej skali RECIST;</li> <li>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.;</li> <li>3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów</li> </ol>



	<p>toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 2.1.;</p> <p>3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4. według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>
<b>Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie NDRP o typie niepłaskonabłonkowym zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</li> <li>2) określenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stanu genów EGFR, ALK oraz ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego);</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> <li>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>10) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>11) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>12) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol>
<b>Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>7) oznaczenie T3, T4 i TSH;</li> <li>8) EKG</li> </ol> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych.</p>
<b>Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów aktualnej skali RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 9-12 tygodni.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Analizy wnioskodawcy: kliniczna i ekonomiczna obejmują nieco szerszą populację niż wskazana w zapisach uzgodnionego programu lekowego. W uwzględnionych w nich badaniach nie wykluczano pacjentów z rearanżacją genu ROS1.

Produkt leczniczy Keytruda miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, [REDAKOWANE].

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazał:

- „Stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest nieuzasadnione u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  z uwagi na niewielką korzyść dodatkową – na podstawie pośredniego porównania z monoterapią pembrolizumabem – pod względem zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby przy jednoczesnym bardzo znacznym zwiększeniu toksyczności i ryzyku nieukończenia leczenia. W przypadku chorych z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  immunoterapia pierwszej linii nie ma uzasadnienia, a w przypadku chorych z ekspresją PD-L1 w granicach 1-49% skojarzenie pembrolizumabu i chemioterapii może być rozważane (monoterapia pembrolizumabem jest również uzasadniona). Zastrzeżenie wobec wyników badania rejestracyjnego KEYNOTE-189 dla pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią (...) wynika również z faktu stosunkowo krótkiej obserwacji (mediana – około 10 miesięcy), co uniemożliwia ocenę utrzymywania się korzyści klinicznych. Poza tym, u ponad 60% chorych w badaniu stwierdzono ekspresję PD-L1  $\geq 50\%$  - u wymienionych chorych preferowanym postępowaniem jest monoterapia pembrolizumabem, a więc wyniki badania KEYNOTE-189 mogą być rozpatrywane jedynie w populacji chorych z ekspresją PD-L1 w granicach 1-49%. Uważam, że określenie wartości pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  wymaga porównania bezpośredniego z monoterapią pembrolizumabem.”

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji prof. Krzakowski wskazał:

- „Leczenie w ośrodkach zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.”

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

1. NDRP – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
2. drobnokomórkowego raka płuca – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
3. rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w  $< 5\%$  przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

[Szczeklik 2018]

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi  $\sim 95\%$  wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi  $\sim 60$  lat. [Szczeklik 2018]

W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. [PTOK 2019, KRN 2018]

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane. W prezentacji ASCO z 2015 r. wskazano, że ekspresja ta ogółem występuje w 72% komórek. [ASCO 2015] Z kolei w publikacji McLaughlin 2016 odsetek ten oceniono na 25%.

Według dostępnych danych, mutacja genu EGFR występuje w około 17% gruczolakoraków, rearanżacja genu ALK występuje w 8% przypadków raka gruczolowego, natomiast ROS1 – w 6%. [Krzakowski 2019] Dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych mutacji w niepłaskonabłonkowym NDRP ogółem są ograniczone.

Tabela 6. Dane epidemiologiczne KRN za 2016 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2018]

	Zachorowania		Zgony	
	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000
<b>mężczyźni</b>	14 466	44,4	16 177	48,5
<b>kobiety</b>	7 730	19,1	7 635	17,7

W 2014 r. standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000. [AWA Keytruda OT.4351.40.2017]

## Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. [Szczeklik 2018]

## Postępowanie

U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR oraz ALK lub ROS. Mutacje EGFR i KRAS oraz ALK i ROS1 prawie zawsze wykluczają się wzajemnie. Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (ang. *programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub cytologicznym. [PTOK 2019]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Oceniana populacja	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 ogółem, z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1, kwalifikujący się do I linii leczenia, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia/wyłączenia określone w ocenianym programie lekowym, w tym pacjenci:	2500	3000	50%	„Oszacowania własne”
• z ekspresją <b>PD-L1 w zakresie <math>\geq 50\%</math></b>	700	800	0% <sup>A</sup>	
• z ekspresją <b>PD-L1 w zakresie 1-49%</b>	1000	1200	50%	
• z ekspresją <b>PD-L1 w zakresie <math>&lt;1\%</math></b>	800	1000	0% <sup>A</sup>	

<sup>A</sup> ekspert wskazał, że u chorych z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  immunoterapia pembrolizumabem jest nieuzasadniona, a u chorych z ekspresją  $\geq 50\%$  wskazana jest monoterapia pembrolizumabem.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wraz z rozszerzeniami według schematu leczenia. Poniższe informacje przygotowano w oparciu o dane NFZ.

Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów	
	2017 r.	2018 r.
<b>dorośli (<math>\geq 18</math> lat) pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wraz z rozszerzeniami, którzy byli leczeni terapią:</b>		
skojarzoną: opartą na cisplatinie lub karboplatinie	15 115	14 433
skojarzoną: pemetreksed + cisplatylna lub pemetreksed + karboplatyna	17	1 547



Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów	
	2017 r.	2018 r.
skojarzoną: pemetreksed + cisplatyna	16	1 247
skojarzoną: pemetreksed + karboplatyna	2	352
pembrolizumabem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34)” – chorzy niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	-	227

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Agencji w dniu 23.07.2019 r. przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Trip ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com));
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), ([www.ptok.pl](http://www.ptok.pl));
- European Society for Medical Oncology (ESMO), ([www.esmo.org](http://www.esmo.org));
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ([www.nccn.org](http://www.nccn.org));
- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wykorzystano słowa kluczowe: non-small cell lung cancer/niedrobnokomórkowy rak płuc. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (Polska)	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia I linii NDRP w stopniu IV.</u></p> <p>Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz – w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca – badań genetycznych w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (I, A). W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (II, B).</p> <p>U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy niezbędne jest przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1.</p> <p>Pacjenci w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A).</p> <p>W stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinno się w pierwszej linii leczenia podać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).</p> <p>W niniejszej wytycznej wskazano, że w zaawansowanym NDRP stosowana jest chemioterapia zawierająca cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT.</p> <p>W stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <p>U wybranych pacjentów z obecnością pojedynczego przerzutu rozważa się leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</p> <p>W sytuacji wystąpienia przerzutów do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</p> <p>U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjentom z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem talku (II, A).</p> <p>Ponadto, PTOK wskazuje, że zastosowanie leczenia podtrzymującego lub konsolidującego po uzyskaniu odpowiedzi pod wpływem wstępnej chemioterapii może nieznacznie wydłużyć czas całkowitego przeżycia, a u pacjentów w stanie sprawności 0-1 WHO bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej chemioterapii i z rakiem niepłaskonabłonkowym zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetreksedem wydłuża czas do progresji. Przy czym jednocześnie zaznaczono, że przyjęcie takiego postępowania jest przedmiotem kontrowersji. Nie opracowano jednoznacznej rekomendacji odnoszącej się do stosowania w Polsce leczenia podtrzymującego.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opinii ekspertów;</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p><b>ESMO 2018 (Europa)</b> <b>CSCO-ESMO<sup>1</sup> 2018 (Europa i Azja)</b></p>	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia I linii zaawansowanego / przerzutowego (IV stadium) NDRP.</u></p> <p>W zaawansowanej / przerzutowej chorobie strategia leczenia powinna uwzględniać typ histologiczny, patologię nowotworu, wiek, status sprawności, choroby współistniejące i preferencje pacjenta, a decyzje dotyczące terapii powinny być podejmowane przez multidyscyplinarny zespół. Terapia systemowa powinna być oferowana wszystkim pacjentom w IV stadium choroby, których status sprawności mieści się w zakresie 0-2 (I, A).</p> <p><u>U pacjentów z NDRP (ALK- i EGFR-negatywnych) o statusie PD-L1 <math>\geq</math> 50% pembrolizumab jest rozważany jako standardowa opcja leczenia I linii (I, A).</u></p> <p><u>Leczenie I linii NDRP bez nieprawidłowości związanych z onkogenami i niezależnie od wyniku PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia oparta na platynie (dwuterapia) powinna być rozważana u wszystkich pacjentów w IV stadium NDRP i statusie sprawności 0-2, u których nie wykazano nieprawidłowości związanych z onkogenami i którzy nie mają innych chorób współistniejących (I, A).</li> <li>• Chemioterapia oparta na platynie powinna być rozważana u wszystkich pacjentów, którzy nie mają do niej przeciwwskazań (I, A).</li> <li>• Rekomenduje się prowadzenie czterech cykli chemioterapii opartej na platynie z następującą po nich terapią podtrzymującą (I, A) lub cztery do sześciu cykli u pacjentów, dla których terapia podtrzymująca nie jest odpowiednia (dla 4 cykli: I, A; dla 6 cykli: IV, B).</li> <li>• Schemat karboplatyna/nab-paklitaksel może być rozważany jako opcja chemioterapii szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności, nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do paklitakselu (I, B).</li> <li>• Kombinacja chemioterapii opartej na platynie z inh bitorem anty-PD-L1 wykazuje wyższość nad standardową chemioterapią opartą na platynie. W przypadku braku przeciwwskazań strategia ta jest preferowana (zamiast standardowej chemioterapii) do zastosowania u pacjentów ze statusem sprawności 0-1 i PD-L1 &lt;50%.</li> <li>• Niwolumab z ipilimumabem jest opcją leczenia dla pacjentów z dużym obciążeniem nowotworu mutacjami (TMB, ang. Tumor Mutational Burden) (I, A).</li> </ul> <p><u>Leczenie I linii niepłaskonabłonkowego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia oparta na pemetreksedzie jest bardziej preferowana w porównaniu z terapiami opartymi na gemcytabinie lub docetakselu (II, A).</li> <li>• Stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do typu niepłaskonabłonkowego NDRP w dowolnej linii leczenia zaawansowanej choroby (II, A).</li> <li>• Kombinacja karboplatyny z pemetreksedem może być opcją leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniami do cisplatyny (II, B).</li> <li>• <b>Pembrolizumab w kombinacji z pemetreksedem i CTH opartą na platynie</b> powinien być rozważany jako standardowa opcja leczenia (I, A).</li> <li>• Atezolizumab w kombinacji z pemetreksedem i CTH opartą na platynie jest jedną z opcji leczenia (I, B).</li> <li>• Kombinacja atezolizumabu lub bewacyzumabu z karboplatyną i paklitakselem jest opcją terapeutyczną u pacjentów ze statusem sprawności 0-1, jeśli nie mają przeciwwskazań do immunoterapii (I, A).</li> <li>• Inne kombinacje CTH opartej na platynie z inhibitorami anty-PD-L1 wykazujące wyższość nad standardową chemioterapią opartą na platynie, w przypadku braku przeciwwskazań powinny być preferowane zamiast standardowej CTH opartej na platynie u pacjentów ze statusem sprawności 0-1 i PD-L1 &lt;50%.</li> <li>• Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest opcją leczenia pacjentów z wysokim TMB (I, A).</li> <li>• W przypadku braku przeciwwskazań bewacyzumab może być rozważany jako opcja leczenia w skojarzeniu ze schematami opartymi na platynie (oprócz paklitakselu/karboplatyny) (II, B).</li> </ul> <p><u>Terapia podtrzymująca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podtrzymanie CTH powinno być proponowane wyłącznie pacjentom ze statusem sprawności 0-1 po zastosowaniu I linii chemioterapii. Decyzja o podtrzymaniu powinna uwzględniać histologię, odpowiedź</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>na schematy CTH opartej na platynie oraz toksyczność uprzednio prowadzonej terapii, status sprawności i preferencje pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym ze statusem sprawności 0-1, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami chemioterapii opartej na platynie i niezawierającej pemetreksedu powinno być rozważane podtrzymanie pemetreksedem (I, B).</li> <li>• Terapia podtrzymująca pemetreksedem powinna być rozważana u pacjentów, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami skojarzenia cysplatyny i pemetreksedu (I, A).</li> <li>• Terapia podtrzymująca gemcytabiną jest opcją u pacjentów leczonych czterema cyklami cysplatyny i gemcytabiny (I, C).</li> </ul> <p>U pacjentów starszych immunoterapia powinna być rozważana biorąc pod uwagę standardowe rekomendacje leczenia tej grupy pacjentów (III, A). Chemioterapia oparta na karboplatynie jest rekomendowana u pacjentów ze statusem sprawności 0-2 i zachowaną funkcjonalnością narządów (I, A). U pacjentów niekwalifikujących się do dwuterapii CTH, standardowym leczeniem jest monochemioterapia (I, B).</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i></p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	<p><u>Poniższe wytyczne dotyczą niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIB - IV.</u></p> <p><u>Pacjenci o statusie PD-L1 <math>\geq</math> 50% i bez mutacji w genach:</u></p> <p>W leczeniu początkowym stosuje się pembrolizumab lub <b>kombinacje z pembrolizumabem</b> (pembrolizumab z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie).</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji po pembrolizumabie stosuje się pemetreksed lub karboplatinę lub inny schemat chemioterapii oparty na platynie.</p> <p><u>Pacjenci o statusie PD-L1 &lt; 50% i bez mutacji w genach:</u></p> <p>Do leczenia stosuje się <b>terapię skojarzoną pembrolizumabem</b>, terapię pemetreksedem z cysplatyną, pemetreksed z karboplatiną lub dwuterapię zawierającą platynę.</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji po kombinacji z pembrolizumabem stosuje się nintendan b z docetaksem<sup>2</sup> lub docetaksel w monoterapii.</p> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>
SEOM 2018 (Hiszpania)	<p><u>Leczenie I linii NDRP bez mutacji genowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu pacjentów w stopniu IV, u których poziom PD-L1 wynosi co najmniej 50% rekomendowany jest pembrolizumab (jeśli nie ma przeciwwskazań do immunoterapii) (I, A).</li> <li>• U pacjentów w IV stopniu i statusem sprawności 0-1, z niską (&lt; 50%) lub nieznaną ekspresją PD-L1 powinno się rozważyć chemioterapię opartą na platynie (dwuterapię) (I, A).</li> <li>• W chemioterapii wielolekowej, karboplatyna może być rekomendowana w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny (I, B).</li> <li>• Schematy zawierające platynę wykazują wyższą skuteczność w porównaniu do schematów bez platyny (I, A).</li> <li>• Wykazano istotne korzyści kliniczne w zastosowaniu immunoterapii z chemioterapią opartą na platynie niezależnie od statusu PD-L1 (I, A-I, B).</li> </ul> <p><u>Leczenie niepłaskonabłonkowego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niską (&lt; 50%) lub nieznaną ekspresją PD-L1 mogą być zastosowane dwuterapie oparte na platynie w połączeniu z lekami trzeciej generacji (I, A).</li> <li>• Chemioterapia oparta na pemetreksedzie może być opcją leczenia (II, A).</li> <li>• Terapia skojarzenia bewacyzumabu, paklitakselu i karboplatyny po której następuje leczenie podtrzymujące bewacyzumabem może być proponowana pacjentom ze statusem sprawności 0-1 i bez przeciwwskazań (I, A).</li> <li>• U pacjentów ze statusem sprawności 0-1, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami chemioterapii opartej na platynie i niezawierającej pemetreksedu powinno być rozważane podtrzymanie pemetreksedem (I, B).</li> </ul>

<sup>2</sup> Technology appraisal guidance [TA347] – Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347> (dostęp: 12.08.2019)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia podtrzymująca pemetreksesem powinna być rozważana u pacjentów, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami skojarzenia cisplatyny i pemetreksedu (I, A).</li> <li>• <b>Dodanie pembrolizumabu</b> lub atezolizumabu <b>do standardowej chemioterapii I linii</b> (opartej na pemetrekseście i platynie lub bewacyzumabie z chemioterapią) jest korzystniejsze niż sama chemioterapia bez względu na ekspresję PD-L1.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America (patrz: ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018)</i></p>
SIGN 2014 (Szkocja)	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą systemowego leczenia I linii pacjentów z NDRP w stadium IIIB - IV:</u></p> <p>Wyniki metaanalizy i przeglądu systematycznego wykazują korzyści płynące z systemowej terapii przeciwnowotworowej dla pacjentów z zaawansowanym NDRP (1++).</p> <p>Cztery randomizowane badania dotyczące monoterapii gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub winorelbina w porównaniu z BSC (w tym radioterapią) u pacjentów z zaawansowanym NDRP wskazują na poprawę jakości życia ze zwiększonym przeżyciem w trzech z czterech badań (1+).</p> <p>U pacjentów z zaawansowaną chorobą i stanem sprawności &lt;2 w momencie rozpoznania NDRP leczenie I-linii powinno być odpowiednie do typu histologicznego raka. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wykazano, że kombinacja cisplatyny z pemetreksesem niesie większe korzyści kliniczne w porównaniu do cisplatyny z gemcytabiną (1+).</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP (oraz negatywny wyn k w kierunku EGFR) o stanie sprawności 0-1 należy zastosować kombinację cisplatyny z pemetreksesem (A). U wszystkich pozostałych pacjentów należy zastosować leczenie skojarzone cisplatyny/karboplatyny i leku trzeciej generacji (docetakselu, gemcytabiny, paklitakselu lub winoreliny) (A).</p> <p>Erlotinib oraz pemetreksed nie są zalecane do stosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z NDRP lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami (na podstawie dowodów naukowych 1+).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: (1++) - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu; (1+) - dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu; (1-) – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu; (2++) – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu; (2+) – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; (2-) – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem błędu; (3) – badania nieanalityczne (opisy i serie przypadków); (4) – opinie ekspertów;</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniony jako 1++ odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej lub dowody ocenione na 1+ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; B: dowody ocenione na 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 1++ lub 1+; C: dowody ocenione na 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++; D: dowody z poziomu 3 lub 4 lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2+.</i></p>
NCCN 2019 (USA)	<p><u>Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem, wie kokomórkowym lub inaczej nie sklasyfikowanym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>z PD-L1 <math>\geq</math> 1% i wyn k w kierunku EGFR, ALK negatywny (lub niezny):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w pierwszej linii: pembrolizumab (<i>kategoria 1</i> dla PD-L1 <math>\geq</math> 50%; <i>kategoria 2B</i> dla PD-L1: 1-49%) lub skojarzenie karboplatyny/cisplatyny z pemetreksesem i pembrolizumabem lub skojarzenie karboplatyny z paklitakselem, bewacyzumabem i atezolizumabem (<i>kategoria 1</i>);</li> <li>- w podtrzymaniu: pembrolizumab (jeśli uprzednio stosowany był w monoterapii) (<i>kategoria 1</i>) pembrolizumab z pemetreksesem (jeśli uprzednio stosowano pembrolizumab/karboplatynę/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatynę/pemetreksed) (<i>kategoria 1</i>), atezolizumab i/lub bewacyzumab (jeśli uprzednio stosowano atezolizumab/karboplatynę/paklitaksel/bewacyzumab) (<i>kategoria 1</i>) lub obserwacja.</li> </ul> </li> <li>• <u>z PD-L1 &lt;1% i wyn k w kierunku EGFR, ALK, ROS1, BRAF negatywny (lub niezny):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- początkowa terapia systemowa (pacjenci ze stanem sprawności 0-2): niwolumab (<i>kategoria 1</i>), atezolizumab lub inna terapia systemowa o ile nie była wcześniej stosowana (docetaksel, pemetreksed, gemcytabina lub ramucirumab z docetakselem).</li> </ul> <p>Ponadto w ramach początkowej terapii systemowej (u pacjentów z negatywnym wyn kiem w kierunku EGFR, ALK, ROS1, BRAF oraz z PD-L1 <math>\geq</math> 1% i ze statusem sprawności: 0-2) wskazano pembrolizumab.</p> <p><i>(Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej)</i></p> <p><i>Poziom dowodów: 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> </li> </ul>
ASCO 2016 (USA)	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia systemowego pacjentów z NDRP w stopniu IV.</u></p> <p>W pierwszej linii leczenia u pacjentów bez mutacji EGFR lub translokacji w ALK i ze statusem sprawności 0-1 rekomendowana jest chemioterapia skojarzona lekami cytotatycznymi. Preferowana jest dwuterapia oparta na platynie wraz z wczesną opieką paliatywną i leczeniem objawowym (<i>jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna</i>). Jeśli nie ma przeciwwskazań rekomendowane jest dodanie bewacyzumabu do schematu karboplatyna-paklitaksel (<i>jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana</i>). U pacjentów ze statusem</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>sprawności: 2, może być stosowana chemioterapia skojarzona lub monochemioterapia (<i>jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: słaba</i>), lub terapia paliatywna (<i>jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna</i>).</p> <p>Pacjenci z rakiem wielkokomórkowym mogą otrzymać terapię platyną skojarzoną z etopozydem lub takie samo leczenie jak inni pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym (<i>nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>).</p> <p>Chemioterapia pierwszej linii powinna być przerwana w momencie progresji choroby lub po 4 cyklach u pacjentów nieodpowiadających ze stabilną chorobą (brak zmian). U pacjentów ze stabilną chorobą lub odpowiadających po 4 cyklach pierwszej chemioterapii zawierającej pemetreksed, można zastosować monoterapię pemetreksedem. Jeśli pierwotny schemat nie zawierał pemetreksedu można zastosować alternatywną chemioterapię (switch) lub przerwę od chemioterapii do momentu progresji choroby (<i>jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana</i>).</p> <p>Wg ASCO wszyscy pacjenci powinni mieć szansę na uczestnictwo w badaniach klinicznych.</p> <p><i>Jakość dowodów i siłę rekomendacji przedstawiano opisowo dla wybranych zaleceń (jak wyżej). Dla wszystkich rekomendacji korzyści przewyższają szkody. Rekomendacje są oparte na dowodach naukowych, chyba że wskazano inaczej.</i></p>
<p><b>AHS 2013 (Kanada)</b></p>	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia pierwszej linii pacjentów z NDRP w stadium IV.</u></p> <p>O ile to możliwe, pacjenci z zaawansowanym NDRP powinni brać udział w trwających badaniach klinicznych.</p> <p>Chemioterapia złożona składająca się z dubletu opartego na platynie jest standardem opieki w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP.</p> <p>U większości pacjentów leczenie należy kontynuować przez cztery cykle, ale nie więcej niż sześć cykli u pacjentów odpowiadających.</p> <p>Dopuszczalne alternatywy dla chemioterapii skojarzonej obejmują dwuterapię bez platyny lub monoterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W przypadku pacjentów z granicznym stanem sprawności (2), chemioterapia z zastosowaniem pojedynczego leku z winorelbiną, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetreksedem (tylko u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym) jest zalecana w porównaniu do samego BSC (<i>best supportive care</i>).</li> <li>- W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, którzy nie tolerują kombinacji opartej na platynie, chemioterapia pojedynczym lekiem, tj.: winorelbiną, gemcytabiną, docetakselem lub pemetreksedem (tylko u pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym) wiąże się z poprawą przeżywalności i jakości życia w porównaniu z BSC. Starsi pacjenci z dobrym stanem sprawności (0-1) powinni otrzymywać skojarzoną chemioterapię (dwuterapię) opartą na platynie.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>

AHS – Alberta Health Services, ASCO – American Society of Clinical Oncology, CSCO-ESMO – Chinese Society of Clinical Oncology – European Society for Medical Oncology, ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – Sociedad Española de Oncología Médica (Spanish Society of Medical Oncology), SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

<sup>1</sup> Wytyczne ESMO 2018 w zakresie opisywanym w powyższej tabeli pokrywały się z wytycznymi CSCO-ESMO 2018.

Wszystkie wytyczne dotyczyły leczenia I linii zaawansowanego NDRP. Poniżej przedstawiono główne zalecenia dotyczące pacjentów z wykluczoną mutacji w genie EGRF oraz rearanżacją genu ALK u pacjentów z przerzutowym/uogólnionym NDRP.

U pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek większość wytycznych, w tym wytyczne polskie i europejskie zalecają pembrolizumab w monoterapii (PTOK 2019, ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, NCCN 2019). W pozostałych wytycznych (SIGN 2014, AHS 2013 i ASCO 2016) nie odniesiono się do terapii pacjentów w zależności od poziomu PD-L1, a w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP zalecano głównie chemioterapię opartą na platynie (dwuterapie, m.in. z gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem, winorelbiną czy pemetreksedem – z zaznaczeniem, że ostatni dotyczy pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym).

U pacjentów z PD-L1 < 50% PTOK zaleca chemioterapię opartą na cisplatynie lub karboplatynie (schematy dwulekowe zawierające etopozyd, winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed; monoterapia może być rozważana w wybranych sytuacjach klinicznych). U pacjentów z NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy najskuteczniejsze może być skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem. Wytyczne europejskie dotyczące NDRP niezależnie od wyniku PD-L1 również wskazują na dwulekowe schematy chemioterapii opartej na platynie (można zastosować schemat karboplatyna/nab-paklitaksel, jeśli u pacjenta występują przeciwwskazania do paklitakselu) oraz chemioterapię opartą na platynie w połączeniu z inhibitorem anty-PD-L1. W ramach pozostałych rekomendacji wymienia się: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie (NICE 2019), pemetreksed z cisplatyną lub karboplatyną (NICE 2019), chemioterapię opartą na platynie z lub bez immunoterapii (SEOM 2018), niwolumab (PD-L1 < 1%, NCCN 2019), pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1% NCCN 2019), atezolizumab (PD-L1 < 1%, NCCN 2019) lub inną terapię systemową (PD-L1 < 1%, NCCN 2019).

Leczenie NDRP o typie niepłaskonabłonkowym opisano głównie w wytycznych europejskich, angielskich i hiszpańskich (ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, SIGN 2014). Wytyczne najczęściej

wskazywały na możliwość zastosowania, m.in.: chemioterapii zawierającej pemetreksed (ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, SIGN 2014) czy pembrolizumabu w kombinacji z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie (według ESMO 2018 i CSCO 2018 jako leczenie standardowe, SEOM 2018).

W większości wytycznych odniesiono się do leczenia podtrzymującego wskazując, że po podaniu najczęściej czterech cykli chemioterapii opartej na platynie (z pemetreksedem lub bez) u pacjentów stosuje się podtrzymanie w postaci monoterapii pemetreksedem, rzadziej wymieniano w podtrzymaniu gemcytabinę, bewacyzumab, pembrolizumab, pembolizumab z pemetreksedem, atezolizumab (u pacjentów leczonych cysplatyną i gemcytabiną) Należy jednak mieć na uwadze, że polskie i szkockie wytyczne nie zalecają leczenia podtrzymującego.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawioną w niniejszej AWA opinię eksperta przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$ , z wykluczeniem mutacji w genie EGRF oraz rearanżacji genu ALK i ROS1, kwalifikujący się do I linii leczenia	Pacjenci z NDRP z ekspresją PD-L1 w zakresie $\leq 49\%$ , z wykluczeniem mutacji w genie EGRF oraz rearanżacji genu ALK i ROS1, kwalifikujący się do I linii leczenia
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	Chemioterapia – 50% Pembrolizumab – 30% Leczenie objawowe / paliatywna radioterapia – 20%	Chemioterapia – 80% Leczenie paliatywne / paliatywna radioterapia – 20%
<b>Technologia najtańsza</b>	Leczenie objawowe / paliatywna radioterapia	Leczenie paliatywne / paliatywna radioterapia
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	Pembrolizumab	Chemioterapia

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) w I linii leczenia (pacjenci uprzednio nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu): erlotynib, gefitynib, afatynib (z mutacją w genie EGFR), kryzotynib (z rearanżacją genów ALK lub ROS1), alektynib (z rearanżacją genu ALK), pembrolizumab (z ekspresją PDL1  $\geq 50\%$ );
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed (w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii)).

Szczegółowe dane, dla leków które można zastosować w ocenianym wskazaniu (bez mutacji EGFR lub rearanżacji genu ALK lub ROS1) przedstawiono w załączniku 15.2. niniejszej AWA.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Populacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (niezależnie od statusu ekspresji PD-L1)</b>		
Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem	„Zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP, Zarejestrowany do stosowania w populacji docelowej (NDRP „o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”), Refundowany u pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy, Często stosowany w populacji docelowej (stanowi aktualną praktykę kliniczną)”.	Wybór zasadny. Według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na platynie, w tym w raku niepłaskonabłonkowym – z pemetreksedem, natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - monoterapii pemetreksedem. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję chemioterapia i monoterapia pembrolizumabem są także technologiami najczęściej stosowanymi w ocenianym wskazaniu w Polsce.
<b>Subpopulacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu</b>		
Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem	„Zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP, Zarejestrowany do stosowania w populacji docelowej (NDRP „o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”), Refundowany u pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy, Często stosowany w populacji docelowej (stanowi aktualną praktykę kliniczną)”.	
Pembrolizumab w monoterapii	„Zalecany przez wytyczne, Zarejestrowany do stosowania w NDRP, Refundowany w Polsce wśród części pacjentów będących populacją docelową niniejszej analizy (pacjenci z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek), Skuteczniejszy niż chemioterapia zawierająca pochodną platyny”.	

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
  - o  $\geq 50\%$ ,
  - o 1–49%,
  - $< 1\%$ .”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Dorośli pacjenci NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IV stopień zaawansowania,</li> <li>• brak mutacji w genie EGFR,</li> <li>• brak rearanżacji genu ALK,</li> <li>• brak rearanżacji genu ROS1*,</li> <li>• brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),</li> <li>• określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 50\%</math>,</li> <li>- 1–49%,</li> <li>- <math>&lt; 1\%</math>.”</li> </ul> </li> </ul>	Nie określono.	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada w większości populacji wnioskowanej.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	„Schemat PEMBR + PP: pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (PP), a następnie schemat (...) obejmujący PEMBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z pemetreksedem.”	Nie określono.	Wnioskowana interwencja nie jest w pełni zgodna z zapisami ocenianego programu lekowego, który w części dotyczącej dawkowania odwołuje się do ChPL. Zgodnie z ChPL Keytruda pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu I rzutu NDRP z przerzutami u dorosłych bez mutacji w genie EGFR lub rearanzacji w genie ALK. Przedmiotowe wskazanie zarejestrowano w oparciu o badanie KEYNOTE-189, w którym stosowano także podtrzymanie pembrolizumabem z pemetreksedem, jednak w ChPL w części dotyczącej wskazań do stosowania (pkt 4.1) i dawkowania (pkt 4.2) nie wspomniano o terapii podtrzymującej. Wnioskodawca w niniejszej kwestii odwołuje się m.in. do wytycznych klinicznych (PTOK 2019 i ESMO 2018), w których terapię 2-lekową opartą na cisplatynie stosuje się przez 4 cykle (maksymalnie 6), a następnie można zastosować podtrzymanie. Jednak wytyczne, podobnie jak ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed jest zarejestrowany w terapii podtrzymującej) odwołują się do komparatora, nie ocenianej interwencji. Dodatkowo zapisy programu lekowego nie odnoszą się do wytycznych klinicznych. Tym samym we wnioskowanym programie lekowym proponuje się doprecyzowanie interwencji, tak aby była ona zgodna z przedstawionymi dowodami naukowymi.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>„W populacji niezależnie od statusu ekspresji PD L1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.</li> </ul> </li> <li>W subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.</li> <li>- PEMBR w monoterapii.”</li> </ul> </li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>„przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia,</li> <li>toksyczność terapii”.</li> </ul>	Nie określono.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>„badania randomizowane,</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.”</li> </ul>	Brak uwag. Warto zauważyć, że uwzględnione przeglądy systematyczne dotyczyły interwencji lub populacji, które określono szerzej niż w ww. kryteriach selekcji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>raporty z badań klinicznych,</li> <li>doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).”</li> </ul>	„Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych”.	Brak uwag.

\* Ze względu na fakt, że rearanżacja ROS-1 od niedawna pojawiła się w procesie diagnostycznym i terapeutycznym NDRP, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy dopuszczano możliwość włączenia badań, w których nie przeprowadzono testowania w kierunku obecności tej rearanżacji.

W analizie wnioskodawcy z powodu spodziewanego braku badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z monoterapią PEMBR określono dodatkowe kryteria selekcji, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Kryteria te różniły się od tych przedstawionych w powyższej tabeli w zakresie: populacji („dorośli pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, w IV stadium zaawansowania, uprzednio nieleczeni systemowo, z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek”<sup>3</sup>), interwencji (PEMBR w monoterapii w dawce 200 mg co 3 tygodnie), komparatora (chemioterapia zawierająca pemetreksed i pochodną platyny<sup>4</sup>), typu publikacji (badania randomizowane).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy przeszukano bazy informacji medycznej (MEDLINE przez PubMed, EMBASE, CENTRAL – The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) oraz strony internetowe agencji rejestracyjnych (URPL, EMA, FDA) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA. Dodatkowo przeszukano strony internetowe: towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką NDRP (ASCO, ESMO), z raportami z badań opublikowanych przez producentów produktów leczniczych (MSD / Merck) oraz MHRA.

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano 31 sierpnia 2018 r. Poinformowano także, że dokonano aktualizacji kolejno: 03 (odnaleziono 1 przegląd systematyczny oraz 1 publikację do badania KEYNOTE-189) i 19 grudnia 2018 r. (nie odnaleziono żadnych, nowych publikacji).

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wspomniano, że korzystano z odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących oceny efektywności klinicznej i praktycznej, co jest koniecznym elementem uzupełniającym przeszukiwanie baz informacji medycznych według polskich wytycznych HTA. Nie przedstawiono słów kluczowych, daty przeszukiwania oraz liczby odnalezionych rekordów dla poszczególnych przeszukań rejestrów badań klinicznych.

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Nie stosowano filtrów.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciej osoby (100% stopień zgodności na etapie pełnych tekstów), co jest także zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

W Agencji 08 lipca 2019 r. przeprowadzono przeszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. W jego wyniku odnaleziono przeglądy systematyczne (Frederickson 2019, Melosky 2019, Wang 2019, Rossi 2019 i Kim 2019 – dla dwóch ostatnich nie było dostępu do pełnych tekstów publikacji<sup>5</sup>) oraz publikacje do badania KEYNOTE-189 (Horinouchi 2019 – abstrakt) i KEYNOTE-024 (Reck 2019 – pełen tekst), opublikowane po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

<sup>3</sup> Badanie włączano do analizy klinicznej, jeżeli podtyp niepłaskonabłonkowy stwierdzono u co najmniej 75% pacjentów.

<sup>4</sup> Badania włączano do analizy klinicznej, jeżeli terapia zawierająca pemetreksed i pochodną platyny była stosowana u przynajmniej 75% pacjentów.

<sup>5</sup> Wystąpiono do autorów z prośbą o przekazanie publikacji, jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano pełnych tekstów.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, oceniające PEMBR dodany do schematu PP w porównaniu z PP (KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G). Dodatkowo włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (P-CTH): pemetrekselem (PMX), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC) (KEYNOTE-024), umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także 1 badanie obserwacyjne porównujące PEMBR + PP z PP (Afzal 2018) oraz 2 przeglądy systematyczne obejmujące m.in. PEMBR + PP (Xu 2018a, Xu 2018b).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>KEYNOTE-189</b> – NCT02578680</p> <p>Gandi 2018a – publikacja pełnotekstowa, (Gandhi 2018b, Hui 2018, Abreu 2018), Garassino 2018, Rodríguez-Abreu 2018 – abstrakty).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck.</p>	<p>Międzynarodowe (kraje Europy i Ameryki Północnej, Izrael, Australia), wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, <i>superiority</i>, IIA wg polskich wytycznych HTA.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 10,5 [zakres: 0,2; 20,4] miesiąca (data <i>cutoff</i>: 8 listopada 2017 r.).</p> <p><u>Grupa A:</u> PEMBR (200 mg) + CIS (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMBR (200 mg) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tyg.;</p> <p><u>Grupa B:</u> PLC + CIS (75 mg/m<sup>2</sup> pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PLC + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) co 3 tyg.</p> <p>Leczenie kontynuowano m.in. przez 35 cykle (dla PEMBR lub PLC), do radiologicznej progresji, nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Wszyscy pacjenci stosujący PMX otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B<sub>12</sub> oraz GKS zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- potwierdzony patologicznie przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP z ≥1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1;</li> <li>- brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. sensitizing),</li> <li>- brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-1,</li> <li>- dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p><u>Grupa A:</u> 410 (w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1% u 31%,</li> <li>• 1-49% u 31%,</li> <li>• ≥50% u 32%,</li> <li>• nie można ocenić u 6% pacjentów),</li> </ul> <p><u>Grupa B:</u> 206 (w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;1% u 31%,</li> <li>• 1-49% u 28%,</li> <li>• ≥50% u 34%,</li> <li>• nie można ocenić u 7% pacjentów).</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS,</li> <li>- PFS.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na obiektywną leczenie (ORR) i jej trwanie (DOR),</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- użyteczność,</li> <li>- bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
<p><b>KEYNOTE-021G</b> – NCT02039674</p> <p>Langer 2016a, Borghaei 2018 – publikacje pełnotekstowe, (Langer 2016b, Papadimitrakopoulou 2017, Govidan 2017, Borghaei 2017a, b i c, Gentzler 2018 – abstrakty, raport do badania).</p>	<p>Międzynarodowe (USA i Tajwan), wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych, <i>superiority</i>, IIA wg polskich wytycznych HTA.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 10,6 [IQR: 8,2; 13,3] miesiąca (data <i>cutoff</i>: 8 sierpnia 2016 r.), 14,5 miesiąca (data <i>cutoff</i>: 31 grudnia 2016 r.)*, 18,7 miesiąca (data <i>cutoff</i>: 31 maja 2017 r.)**, 23,9 [zakres: 0,8; 35,1] miesiąca (data <i>cutoff</i>: 1 grudnia 2017 r.).</p> <p><u>Grupa A:</u> PEMBR (200 mg) + CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) iv. w 1. dniu przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMBR (przez 24 miesiące) + PMX w terapii podtrzymującej,</p> <p><u>Grupa B:</u> CBR (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PMX w terapii podtrzymującej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB lub IV z ≥1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST1.1,</li> <li>- brak obecności mutacji EGFR, translokacji ALK,</li> <li>- brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-1,</li> <li>- oczekiwana długość życia ≥3 miesiące,</li> <li>- dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DOR,</li> <li>- OS,</li> <li>- PFS,</li> <li>- bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Merck.</p>	<p>Leczenie trwało przez dozwoloną, maksymalną liczbę cykli lub do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza lub wycofania zgody pacjenta – co wystąpi jako pierwsze.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B<sub>12</sub> oraz GKS zgodnie z lokalnymi wytycznymi w przypadku stosowania PMX.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> <u>Grupa A:</u> 60 (w tym komórki z ekspresją PD-L1: • &lt;1% u 35%, • 1-49% u 32%, • ≥50% u 33% pacjentów), <u>Grupa B:</u> 63 (w tym komórki z ekspresją PD-L1: • &lt;1% u 37%, • 1-49% u 37%, • ≥50% u 27% pacjentów).</p>	
<p><b>KEYNOTE-024</b> – NCT02142738 Reck 2016a, Brahmer 2017a – publikacje pełnotekstowe (Brahmer 2015a i b, Brahmer 2016a i b, Reck 2016b i c, Brahmer 2017a, b, c, d i e, Reck 2018 – abstrakty, raport do badania). <u>Źródło finansowania:</u> Merck.</p>	<p>Międzynarodowe (kraje Europy i Ameryki Północnej, Australia, Izrael, Japonia, Nowa Zelandia), wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych, <i>superiority</i>, IIA wg polskich wytycznych HTA.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 11,2 miesiąca (data <i>cutoff</i>: 9 maja 2016 r.), 19 miesięcy (data <i>cutoff</i>: 5 stycznia 2017 r.)***, 25,2 miesiące (data <i>cutoff</i>: 10 lipca 2017 r.).</p> <p><u>Grupa A:</u> PEMBR (200 mg) iv. w 1. dniu przez maksymalnie 35 cykli 3-tygodniowych, <u>Grupa B:</u> standardowe leczenie wg wyboru badacza – iv. w 1. dniu przez 4-6 cykle 3-tygodniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CRB (AUC 5-6) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- CIS (75 mg/m<sup>2</sup>) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- CRB (AUC 5-6) + GEM (1250 mg/m),</li> <li>- CIS (75 mg/m<sup>2</sup>) + GEM (1250 mg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- CRB (AUC 5-6) + PAC (200 mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul> <p>Pacjenci z NDRP mogli kontynuować PMX w terapii podtrzymującej.</p> <p>Leczenie trwało przez dozwoloną, maksymalną liczbę cykli lub do udokumentowanej progresji choroby (wg RECIST 1.1), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta – co wystąpi jako pierwsze.</p> <p>Pacjenci leczeni schematem z PMX musieli przejść premedykację GKS, jak i przyjmować równoległe kwas foliowy oraz domięśniowo witaminę B<sub>12</sub>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stadium IV z ≥1 mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1,</li> <li>- brak obecności mutacji EGFR, translokacji ALK,</li> <li>- brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0–1,</li> <li>- ekspresja PD-L1 w ≥50% komórek nowotworowych,</li> <li>- oczekiwana długość życia ≥3 miesiące.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> <u>Grupa A:</u> 154 (w tym NDRP u 81%), <u>Grupa B:</u> 151 (w tym NDRP u 82%, z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRB+PMX bez podtrzymania u 31%,</li> <li>• CRB+PMX z PMX w podtrzymaniu u 23%,</li> <li>• CIS+PMX bez podtrzymania u 15%,</li> <li>• CIS+PMX z PMX w podtrzymaniu u 15%,</li> <li>• CRB+PAC u 10%,</li> <li>• CRB+GEM u 4%,</li> <li>• CIS+GEM u 3% pacjentów).</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS. <u>Pozostałe:</u> - OS, - ORR, - jakość życia, - użyteczność, - toksyczność terapii.</p>

\*dane z abstraktu Papadimitrakopoulou 2017, \*\*dane z abstraktów Borghaei 2017a-c. \*\*\*dane z abstraktu Brahmer 2017b, IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ćwiartkowy), CIS – cisplatyna, CBR – karboplatyna, PLC – placebo, GKS – glikokortykosteroidy.

OS – czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu (wg 3 RCT); PFS – czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby zweryfikowanej centralnie w procesie niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpi jako pierwsze (wg 3 RCT); ORR – procent pacjentów z radiologicznie potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią wg kryteriów RECIST wersja 1.1., ocenioną przez zamaskowany, niezależny, centralny przegląd (wg 3 RCT); DOR – czas od udokumentowania odpowiedzi całkowitej lub częściowej do momentu progresji choroby lub zgonu (wg RCT: KEYNOTE-189) lub czas od udokumentowania odpowiedzi całkowitej lub częściowej do momentu radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg RCT: KEYNOTE-021G). Jakość życia oceniana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) i EORTC QLQ-LC-13 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13). Bezpieczeństwo według CTCAE wersja 4.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Badanie Afzal 2018 było retrospektywnym, jednoośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano PEMBR+CRB+PMX (n=17, w tym komórki z ekspresją PD-L1: <1% u 36%, 1-49% u 46%, ≥50% u 18% pacjentów), a następnie terapię podtrzymującą PEMBR+PMX (u 41% osób) w porównaniu z CRB+PMX (n=37, w tym komórki z ekspresją PD-L1: <1% u 53%, 1-49% u 24%, ≥50% u 24% pacjentów), a następnie PMX w terapii podtrzymującej (u 43% osób) u dorosłych chorych na zaawansowanego, niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIA-B lub IV choroby, z różnym statusem ekspresji PD-L1 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.



Mediana okresu obserwacji w ww. badaniu wyniosła: 4,99–12,85 miesiąca w zależności od zastosowanego leczenia (data *cutoff*: 31 grudnia 2017 r.).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.2. oraz aneksie B1 analizy klinicznej wnioskodawcy. Pozostałe badania (czyli przeglądy systematyczne) opisano w rozdziale 9. analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniano narzędziem Cochrane Handbook. Natomiast do oceny badania obserwacyjnego zastosowano skalę NICE.

Podana poniżej ocena została zweryfikowana przez analityka Agencji.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd wykrycia	Błąd wykluczenia	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowane wyników	
KEYNOTE-189	niskie	niskie	niskie	niskie <sup>A</sup> wysokie <sup>B</sup>	niskie	niskie wysokie <sup>C</sup>	niskie
KEYNOTE-021G	niskie	niskie	wysokie	niskie <sup>A</sup> wysokie <sup>B</sup>	niskie	niskie	niskie
KEYNOTE-024	niejasne	niskie	wysokie	niskie <sup>A</sup> wysokie <sup>B</sup>	niskie	niskie	niskie

<sup>A</sup> dla PFS, ORR i DOR – ocena przez zaślepiony, centralny przegląd radiologiczny, <sup>B</sup> dla pozostałych punktów końcowych (np. jakości życia, bezpieczeństwa) nie podano danych o zaślepieniu oceniającego, <sup>C</sup> nie podano wyników dla użyteczności mierzonej EQ-5D, ani dla wszystkich raportowanych ZN.

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu wykonania w badaniu KEYNOTE-021G i KEYNOTE-024, z powodu braku zaślepienia pacjentów i lekarzy oraz niejasnego ryzyka selekcji w badaniu KEYNOTE-024, ze względu na nieprzedstawienie opisu metody randomizacji. Dodatkowo analityk Agencji podzielił ryzyko błędu wykrycia w zależności od raportowanych punktów końcowych i uznał je za: niskie dla PFS, ORR i DOR (które oceniano przez zaślepiony, centralny przegląd radiologiczny) oraz wysokie dla zdarzeń niepożądanych czy punktów raportowanych przez pacjentów, np. jakości życia we wszystkich badaniach. Ponadto w badaniu KEYNOTE-189 nie podano wyników dla użyteczności (którą wydzielono jako punkt końcowy w protokole badania) oraz wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych, z tego względu ryzyko raportowania także podzielono w zależności od punktów końcowych i uznano je za wysokie dla powyższych.

Badanie obserwacyjne Afzal 2018 oceniono na 5/8 pkt. Punkty odjęto, ponieważ badanie nie było wielośrodkowe, prospektywne, a rekrutacja do niego nie odbywała się w sposób konsekwentny.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W uwzględnionych w analizie klinicznej RCT charakterystyki wejściowe pacjentów były dobrze zbalansowane między porównywanymi grupami, z wyjątkiem większego odsetka mężczyzn w grupie PEMBR+PP niż w grupie PLC+PP (62% vs 53%, p=0,04) w badaniu KEYNOTE-189. W badaniu KEYNOTE-021G zwrócono uwagę, że populacja uwzględniona w badaniu nie jest charakterystyczna dla zaawansowanego NDRP, z uwagi na większy odsetek kobiet włączonych do grupy PEMBR+CBR+PMX niż do grupy komparatora (63% vs 59%). Podkreślono też, że pomimo małych absolutnych różnic, więcej pacjentów w grupie PEMBR+CBR+PMX niż w grupie CRB+PMX nie było rasy białej (18% vs 8%), nigdy nie paliło (25% vs 14%) i miało raka gruczołowego (97% vs 87%). Natomiast w badaniu KEYNOTE-024 zaznaczono, że w grupie monoterapii PEMBR w porównaniu z grupą chemioterapii był mniejszy odsetek osób nigdy niepalących (3% vs 13%) i większy odsetek osób z przerzutami do mózgu (12% vs 7%), jednak różnice nie były statystycznie istotne.

Populacja włączona do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy nie była w pełni zgodna z tą, która kwalifikuje się do ocenianego programu lekowego. W badaniach RCT nie poinformowano o wykluczaniu pacjentów z rearanzacją w genie ROS1. Do wszystkich 3 RCT włączono po 1 pacjencie ze stanem sprawności

2 według ECOG<sup>6</sup>, a ponadto w badaniu KEYNOTE-189 u 0,5% (n=3) chorych nie dokonano oceny według tej skali. W badaniu KEYNOTE-021G ok 3% chorych miało IIIA lub IIIB stadium choroby. W badaniu Afzal 2018, m.in. u 13% pacjentów zastosowano wcześniejsze leczenie, także 13% osób miało stan sprawności 2 lub 3 wg ECOG, a ok 6% chorych miało stadium choroby IIIA lub IIIB. W badaniu nie poinformowano o wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1. Do badania włączono pacjentów niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1. Ponadto u ok 33% chorych stwierdzono przerzuty do mózgu przed rozpoczęciem badanego leczenia.

W badaniu KEYNOTE-189 łącznie „u 31% pacjentów w ramieniu PEMBR + PP oraz 47% pacjentów w ramieniu PP zastosowano co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową” albo nadal uczestnicząc w badaniu lub poza nim (w tym ci z *cross-over*). Poza *cross-over* w badaniu KEYNOTE-021G 22% pacjentów w grupie PEMBR+CBR+PMX i 27% w grupie CBR+PMX miało  $\geq 1$  linię kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a uwzględniając *cross-over* w badaniu odpowiednio 0% i 74% pacjentów, przerwało oceniane leczenie i otrzymało kolejną terapię opartą na anty-PD-1 lub anty-PD-L1. W najdłuższym okresie obserwacji (po mediana 23,9 miesiącach) dodatkowo 27% (15 z 56) pacjentów otrzymało terapię opartą na anty-PD-1/PD-L1 poza *cross-over*. W badaniu KEYNOTE-024 w najdłuższym okresie obserwacji (po mediana 25,2 miesiącach) 36% pacjentów z grupy PEMBR przeszło na leczenie kolejną linią leczenia.

Pacjenci z grup kontrolnych RCT otrzymujących chemioterapię z potwierdzoną progresją choroby mogli przejść (*cross-over*) do monoterapii PEMBR. Takie leczenie rozpoczęło 32,5% chorych w badaniu KEYNOTE-189, 32% chorych (46% w najdłuższym okresie obserwacji) w KEYNOTE-021G oraz 43,7% (54% w najdłuższym okresie obserwacji) w KEYNOTE-024.

W badaniu KEYNOTE-189 dodatkowo 8,7% (n=18) pacjentów otrzymywało immunoterapię poza badaniem, co skutkowało efektywnym wskaźnikiem terapii naprzemiennych (*crossover rate*) na poziomie 41% w populacji ITT oraz 50% wśród 170 pacjentów, którzy przerwali leczenie wszystkimi lekami w badaniu.

W badaniu KEYNOTE-024 po medianie obserwacji 25,2 miesiąca ok 10% (n=10) dodatkowych pacjentów otrzymało leczenie anty-PD-1/PD-L1 poza *cross-over* (w ramach II lub III linii) ze wskaźnikiem *cross-over* wynoszącym 64,2% (97 ze 151 pacjentów) w populacji ITT i wskaźnikiem *cross-over* dotyczącym skuteczności – 65,1% (97 ze 149 pacjentów), wyłączając pacjentów pozostających na terapii.

„Komparatorem w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-21G była terapia indukcyjna obejmująca PLC + PMX + pochodną platyny, a następnie w ramach terapii podtrzymującej (*maintenance*) obejmująca stosowanie PMX. **Aktualnie w Polsce terapia PMX nie jest refundowana w ramach monoterapii podtrzymującej leczenie.** Jednakże wstępna analiza kliniczna przeprowadzona w ramach APD, oparta o badania RCT III fazy (*PARAMOUNT – przypis analityka Agencji*) wykazała, że stosowanie PMX w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu z brakiem stosowania terapii podtrzymującej wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia pacjentów (OS) oraz przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS). Skuteczność komparatora w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-21G jest zatem istotnie wyższa, niż skuteczność terapii faktycznie stosowanej w Polsce (leczenie indukcyjne, a następnie brak leczenia podtrzymującego), a różnica w efektach terapeutycznych na korzyść terapii zawierającej PEMBR uzyskana w tych badaniach jest mniejsza, niż byłaby uzyskana na podstawie porównania z komparatorem nieobejmującym leczenia podtrzymującego. Oznacza to, że porównanie PEMBR + PP vs PP ujęte w niniejszej analizie klinicznej ma charakter konserwatywny.”

Terapię podtrzymującą PMX w grupie komparatora otrzymywało 69% (43 z 62) chorych w badaniu KEYNOTE-021G, 37% (46 z 123) z NDRP w badaniu KEYNOTE-024 oraz 43% pacjentów w badaniu Afzal 2018. W badaniu KEYNOTE-189 podano tylko, że  $\geq 5$  dawek PMX przyjęło 66,8% osób w grupie komparatora.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję potwierdził, że w Polsce nie refunduje się, a tym samym nie stosuje się leczenia podtrzymującego PMX u chorych na zaawansowanego NDRP. „Przedmiotowe postępowanie (podtrzymujące stosowanie pemetreksedu) nie posiada najwyższego poziomu naukowego potwierdzenia, co powoduje – bardzo uzasadnione – wątpliwości na temat celowości wykorzystywania wymienionej metody w klinicznej praktyce.” W polskich wytycznych klinicznych PTOK 2019 także nie zaleca się do stosowania terapii podtrzymującej. W związku z czym warunki przeprowadzonego badania, nie odzwierciedlają polskiej praktyki klinicznej.

Z badania Afzal 2018 nie wykluczano pacjentów z historią: wcześniejszej chemioterapii, choroby autoimmunologicznej lub innym nowotworem, co jest niezgodne z kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego. Ocenę ekspresji PD-L1 wykonano u ok 52% pacjentów, z powodu braku dostępnych, odpowiednich tkanek. U pacjentów leczonych PEMBR+CBR+PMX w porównaniu z grupą komparatora obserwowano mniejszy odsetek pacjentów z PD-L1 $>50\%$  (18% vs 24%). Obserwowano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami w charakterystykach wejściowych pacjentów. W ocenianej grupie obserwowano

<sup>6</sup> W badaniu KEYNOTE-021G poinformowano, że pacjent ten nie otrzymał ocenianego leczenia.

wyższy odsetek mężczyzn (65% vs 35%,  $p=0,042$ ) oraz niższy odsetek pacjentów, którzy zmarli (18% vs 51%,  $p=0,03$ ), którzy rozpoczęli nowe terapie po progresji (0% vs 49%,  $p<0,001$ ) i którzy mieli stereotaktyczną radiooperację z powodu przerzutów do mózgu (17% vs 83%,  $p=0,013$ ) w porównaniu z komparatorem.

W badaniu KEYNOTE-021G pacjenci stabilni klinicznie, pomimo radiologicznych dowodów na progresję choroby mogli kontynuować terapię, jeżeli badacz uznał, że odniosą kliniczną korzyść, do czasu potwierdzenia radiologicznej progresji po  $\geq 4$  kolejnych tygodniach. Podobnie było w badaniu KEYNOTE-024, w którym pacjenci stabilni klinicznie, pomimo progresji choroby mogli kontynuować terapię, jeżeli badacz uznał, że odniosą z niej kliniczną korzyść. Takie założenie nie jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym wystąpienie progresji choroby stanowi kryterium wyłączenia z leczenia w ramach ocenianego programu. Ponadto we wszystkich 3 RCT kryterium wyłączenia z leczenia nie było: pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji lub pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza, jak wskazano w ocenianym programie lekowym. W związku z powyższym uzyskane w niniejszych badaniach wyniki mogą nie odzwierciedlać tych, jakie pacjenci uzyskają podczas leczenia zgodnie z ocenianym programem lekowym.

Stratyfikację w badaniu KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G wykonano m.in. według ekspresji PD-L1, tj.:  $\geq 1\%$  vs  $<1\%$ . Natomiast zgodnie z ocenianym programem lekowym wśród ocenianej populacji wydzieliła się subpopulację pacjentów wg PD-L1:  $<1\%$ , 1-49% i  $\geq 50\%$ . Tym samym charakterystyki wstępne pacjentów mogą nie być równomiernie rozłożone w wydzielonych podgrupach: 1-49 i  $\geq 50\%$ . Ponadto w badaniu KEYNOTE-189 podano, że w celu stratyfikacji pacjenci, którzy nie mogli być ocenieni ze względu na PD-L1, będą włączani w podgrupę pacjentów z  $<1\%$  (byli oni wyłączeni z analizy efektywności wykonywanej według PD-L1).

Warto zauważyć, że w badaniu KEYNOTE-021G wyniki dla analizowanych podgrup pacjentów ze względu na PD-L1 przedstawiono tylko dla jednego punktu końcowego (tj. ORR).

W badaniu KEYNOTE-189 ocena odpowiedzi nie była możliwa u wszystkich pacjentów. 2,4% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 3,9% w grupie komparatora nie oceniono wg kryteriów RECIST wersja 1.1., a kolejnych 4,1% vs 8,3% nie miało oceny z powodu śmierci, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego.

W analizowanych RCT ocenę bezpieczeństwa wykonano w grupie zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Byli to pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisaną terapii skojarzonej ( $>98\%$  pacjentów randomizowanych). Natomiast jakość życia raportowano w populacji, która wypełniła co najmniej 1 kwestionariusz ( $>99\%$  pacjentów z ITT). W badaniu KEYNOTE-189 wypełnienie i zgodność kwestionariusza EORTC QLQ-CL13 i QLQ-C30 wyniosła 89% i 90% na początku badania, 79% i 74-75% w 12. tygodniu badania oraz 61-62% i 45-46% w 21. tygodniu badania odpowiednio w grupie ocenianej interwencji i komparatora. W badaniu KEYNOTE-024 kwestionariusz QLQ-C30 wypełniło ponad 90% pacjentów w obu grupach na początku badania i blisko 80% w 15. tygodniu badania. Poinformowano, że wypełnienie i zgodność dla QLQ-LC13 i EQ-5D-L3 były podobne do tych w kwestionariuszu QLQ-C30. W 15. tygodniu badania brakowało (z powodu zgonu, zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby) danych dotyczących QLQ-C30 dla 28% pacjentów w grupie PEMBR i 38% w grupie chemioterapii.

W badaniu KEYNOTE-189 wyniki dla jakości życia opublikowano jedynie w abstraktach.

Dużym ograniczeniem badania Afzal 2018 była mała liczba uczestników ( $N=54$ ) oraz krótkie okresy obserwacji, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami (mediana 12,85 vs 4,99 miesięcy,  $p<0,001$ ).

Badanie KEYNOTE-189 jest badaniem trwającym, dostępne wyniki pochodzą z analizy wstępnej po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,5 miesiąca. *Cross-over* oraz stosowane kolejne linie leczenia w badaniu mogą zaburzyć dalsze wyniki dotyczące przeżycia.

W pozostałych badaniach RCT stosowanie kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego (także leków nier refundowanych w Polsce) może zaburzać wyniki (szczególnie te dotyczące OS). Ponadto tylko w badaniu KEYNOTE-021G podano, że pacjenci przechodząc do monoterapii PEMBR musieli poddać się 21-dniowemu okresowi wymywania (washout).

Warto też zauważyć, że szerokie przedziały ufności wyników uzyskanych dla niektórych zdarzeń niepożądanych oznaczają ich małą wiarygodność (patrz tabele 22-24 niniejszej AWA).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Stwierdzono heterogeniczność pomiędzy badaniami KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-021G odnośnie do ich metodyki (badanie III vs II fazy), liczebności (około 600 pacjentów vs 120 pacjentów) oraz wyników uzyskiwanych w grupach kontrolnych obu badań”. Dodatkowo wskazano, na różnice w pierwszorzędownych punktach końcowych

(w badaniu KEYNOTE-189 były nimi: OS i PFS, a w KEYNOTE-021G – ORR). „Z tego względu analiza podstawowa nie będzie zawierać kumulacji ilościowej obu badań i będzie obejmować osobne omówienie wyników ww. badań.”

„Brak porównania bezpośredniego z monoterapią PEMBR i tym samym konieczność przeprowadzenia **porównania pośredniego metodą Buchera** (PEMBR + PP z monoterapią PEMBR) w oparciu o badania KEYNOTE-189 i KEYNOTE-024, które **obarczone jest szeregiem ograniczeń** (różnice w populacji odnośnie do ekspresji PD-L1, podtypów NDRP, stosowanej chemioterapii, a także różnice w liczebności badań):

- a. W grupach kontrolnych w badaniu KEYNOTE-189 wszyscy otrzymywali PMX i pochodną platyny, w badaniu KEYNOTE-024 znacząca większość pacjentów (83%) także stosowała ten schemat. Przeprowadzona dla podstawowego punktu końcowego (przeżycia całkowitego) analiza w warstwach wykazała, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-042 obejmują także pacjentów w subpopulacji stosującej PMX i mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego. Ponadto schemat złożony z PMX i pochodnej platyny ma zbliżoną (lub nieznacznie większą) skuteczność co inne schematy dwulekowe zawierające pochodną platyny, co jednak może konserwatywnie faworyzować wyniki dla monoterapii PEMBR względem terapii PEMBR + PP.
- b. W badaniu KEYNOTE-189 oraz rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne NDRP o typie niepłaskonabłonkowym było kryterium włączenia koniecznym do spełnienia. W badaniu KEYNOTE-024 NDRP o typie niepłaskonabłonkowym stwierdzono u 82% pacjentów, aczkolwiek należy podkreślić, że w badaniu zastosowano stratyfikację odnośnie do podtypu histologicznego NDRP (niepłaskonabłonkowy vs płaskonabłonkowy), co oznacza, że efekty obserwowane w subpopulacji z niepłaskonabłonkowym NDRP mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego.
- c. W badaniu KEYNOTE-024 obecność ekspresji PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  była wymogiem koniecznym do włączenia do badania (100% pacjentów). W badaniu KEYNOTE-189 obecność ekspresji PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  była stwierdzona u około 30% pacjentów. Przeprowadzona dla badania KEYNOTE-189 analiza w warstwach wykazała, że efekty obserwowane w całej populacji badania KEYNOTE-189 obejmowały także pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek i mogły stanowić podstawę do porównania pośredniego.”

Ponadto w piśmie przekazującym uzupełnienie do analiz poinformowano, że „przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Buchera było jedną możliwą opcją porównania z monoterapią PEMBR. Zatem mimo różnic w badaniach zidentyfikowanych w analizie klinicznej zdecydowano o jego przeprowadzeniu. Trzeba podkreślić, że interpretując wyniki porównania należy pamiętać o ograniczeniach samego porównania pośredniego i obu badań KEYNOTE-189 i KEYNOTE-024.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W analizie klinicznej wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie z monoterapią PEMBR, która jest stosowana (preferowana według wytycznych klinicznych) w części wnioskowanej populacji, tj. u pacjentów z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ . Warto zauważyć, że liczne rozbieżności między badaniami włączonymi do tego porównania (np. dotyczące okresu obserwacji/raportowania danego punktu końcowego, odsetków pacjentów stosujących terapię podtrzymującą czy odsetków *cross-over* i kolejnych terapii) wpływają na niepewności uzyskanych wyników. W analizie wnioskodawcy nie wykonano analizy wrażliwości, która umożliwiłaby zbadanie wpływu rozbieżności na wyniki. Nie dla wszystkich też punktów końcowych dostępne były wyniki dla ww. podgrupy, w takiej sytuacji wnioskodawca wykorzystywał wyniki dla populacji ogólnej, włączonej do badania. Nie wykonano także porównania dla wszystkich możliwych punktów końcowych, np. dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Warto zauważyć, że w rekomendacji NICE 2019 podano, że wnioskodawca nie uwzględnił w przeprowadzonym porównaniu pośrednim badania KEYNOTE-021G, ponieważ OS było drugorzędowym punktem końcowym i nie było wystarczającej siły do wykrycia różnic. NICE stwierdził, że indywidualni pacjenci z ww. badania powinni być włączeni do analizy, ponieważ byli odpowiedni dla komparatora, ale zgodził się, że to mogłoby nie mieć istotnego wpływu na oszacowane wyniki. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykonano porównania pośredniego dla badania KEYNOTE-021G w ocenie skuteczności, ale wykorzystano je w ocenie bezpieczeństwa (choć zdarzenia niepożądane także nie były pierwszorzędnym punktem końcowym).



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### Porównanie bezpośrednie dla populacji całkowitej i podgrup wydzielonych ze względu na liczbę komórek z ekspresją PD-L1

Poniżej przedstawiono dane, pochodzące z pełnych tekstów publikacji, wyjątkiem była jakość życia z badania KEYNOTE-189, którą opublikowano jedynie w postaci abstraktów.

Tabela 15. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do pogorszenia jakości życia, czasu do odpowiedzi i czasu jej trwania (według kryteriów RECIST wersja 1.1)

Badanie	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+PP		PP		PEMBR+PP vs PP	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
<b>OS</b>							
KN-189	10,5	410	no	206	11,3 [8,7; 15,1]	<b>0,49 [0,38; 0,64]</b>	<b>&lt;0,001</b>
• PD-L1 <1%		127	15,2 [bd*; no]	63	12 [7,0; no]	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	<b>0,00951</b>
• PD-L1 1-49%		128	no	58	12,9 [8,7; no]	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>	<b>0,00808</b>
• PD-L1 ≥50%		132	no	70	10,0 [7,5; no]	<b>0,42 [0,26; 0,68]</b>	<b>0,00012</b>
KN-021G	10,6	60	bd	63	bd	0,90 [0,42; 1,91]	0,39
	23,9	60	no [24,5; no]	63	21,1 [14,9; no]	<b>0,56 [0,32; 0,95]</b>	<b>0,015</b>
<b>PFS (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>							
KN-189	10,5	410	8,8 [7,6;9,2]	206	4,9 [4,7; 5,5]	<b>0,52 [0,43; 0,64]</b>	<b>&lt;0,001</b>
• PD-L1 <1%		127	6,1 [4,9; 7,6]	63	5,1 [4,5; 6,9]	0,75 [0,53; 1,05]	0,04756
• PD-L1 1-49%		128	9 [7,1; 11,3]	58	4,9 [4,7; 6,9]	<b>0,55 [0,37; 0,81]</b>	<b>0,00104</b>
• PD-L1 ≥50%		132	9,4 [9,0; 13,8]	70	4,7 [3,1; 6,0]	<b>0,36 [0,25; 0,52]</b>	<b>&lt;0,00001</b>
KN-021G	10,6	60	13 [8,3; no]	63	8,9 [4,4; 10,3]	<b>0,53 [0,31; 0,91]</b>	<b>0,010</b>
	23,9	60	24 [8,5 no]	63	9,3 [6,2; 14,9]	<b>0,53 [0,33; 0,86]</b>	<b>0,0049</b>
<b>Czas do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności wg EORTC QLQ-LC13</b>							
KN-189 <sup>A</sup>	10,5	402	no [10,2; no]	200	7 [4,8; no]	0,81 [0,60; 1,09]	0,081 / 0,161 <sup>B</sup>
<b>Czas do obiektywnej odpowiedzi</b>							
KN-189	10,5	195 <sup>C</sup>	2,2 [1,1; 11,1] <sup>D</sup>	39 <sup>C</sup>	1,4 [1,2; 11,1] <sup>D</sup>	bd	bd
KN-021G	10,6	33 <sup>C</sup>	1,5 [1,4; 2,8] <sup>E</sup>	18 <sup>C</sup>	2,7 [1,4; 2,8] <sup>E</sup>	bd	bd
<b>Czas trwania obiektywnej odpowiedzi</b>							
KN-189	10,5	195 <sup>C</sup>	11,2 [1,1; 18,0] <sup>D</sup>	39 <sup>C</sup>	7,8 [2,1; 16,4] <sup>D</sup>	bd	bd
KN-021G	10,6	33 <sup>C</sup>	no [4,2; 9,0] <sup>E</sup>	18 <sup>C</sup>	no [3,5; 10,4] <sup>E</sup>	bd	bd
	23,9	34 <sup>C</sup>	no [1,4; 29,3] <sup>D</sup>	19 <sup>C</sup>	no [2,8; 30,1] <sup>D</sup>	bd	bd

no – nie osiągnięto, bd – brak danych. <sup>A</sup> wyniki pochodzą z abstraktu Garassino 2018. <sup>B</sup> wartości p różniły się między abstraktem, a posterem. <sup>C</sup> wśród pacjentów z ORR (dla których wyniki podano w tabeli 18), <sup>D</sup> zakres, <sup>E</sup> rozstęp międzykwartylowy. \*w analizie wnioskodawcy podano „,3”.

W badaniu KEYNOTE-189 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na PDL-1 między PEMBR+PP w porównaniu do PP wykazano istotne statystycznie

wydłużenie przeżycia całkowitego. W badaniu KEYNOTE-021G w populacji całkowitej tylko w dłuższym okresie obserwacji wykazano znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego na korzyść PEMBR+PP w porównaniu z PP.

W obu badaniach w populacji całkowitej oraz w badaniu KEYNOTE-0189 w podgrupach z PD-L1 1-49% i  $\geq 50\%$  między ocenianą interwencją, a komparatorem wykazano znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla ww. punktu końcowego w badaniu KEYNOTE-189 w podgrupie pacjentów z PD-L1  $< 1\%$ .

W badaniu KEYNOTE-189 w populacji całkowitej między porównywanymi technologiami lekowymi nie wykazano różnic znamienych statystycznie w czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności.

**Tabela 16. Wyniki dotyczące 6- i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby**

Badanie	Czas od randomizacji [miesiące]	PEMBR+PP			PP		
		N	% pacjentów OS [95% CI]	% pacjentów PFS [95% CI]	N	% pacjentów [95% CI]	% pacjentów PFS [95% CI]
KN-189	12	410	69 [64,1; 73,8]	34,1 [28,8; 39,5]	206	49 [42,1; 56,2]	17,3 [12,0; 23,5]
• PD-L1 $< 1\%$		127	61,7 [bd]	bd	63	52,2 [bd]	bd
• PD-L1 1-49%		128	71,5 [bd]	bd	58	50,9 [bd]	bd
• PD-L1 $\geq 50\%$		132	73,0 [bd]	bd	70	48,1 [bd]	bd
KN-021G	6	60	92 [81; 96]	77 [64; 86]	60	92 [82; 97]	63 [49; 74]

**Tabela 17. Zmiany w ogólnym stanie zdrowia w porównaniu z wartościami początkowymi (baseline) wg EORTC QLQ-C30**

Badanie	Punkt końcowy	Czas pomiaru – tyg.	PEMBR+PP (N=402)	PP (N=200)	PEMBR+PP vs PP	
			Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		MD [95% CI]	wartość p
KN-189 <sup>A</sup>	Globalna ocena stanu zdrowia	12	1,95 [-1,33; 3,24]	-2,63 [-5,79; 0,53]	3,58 [-0,05; 7,22]	0,053
		21	1,25 [-1,15; 3,64]	-4,02 [-7,7; -0,34]	<b>5,27 [1,07; 9,47]</b>	<b>0,014</b>

<sup>A</sup> wyniki pochodzą z abstraktu Hui 2018 (warto zauważyć, że różnią się one nieznacznie z wynkami podanymi w posterze Garassino 2018, jednak różnice nie wpływają na wnioskowanie).

W abstraktach do badania KEYNOTE-189 podano, że wykazano istotną statystycznie poprawę w ogólnej ocenie stanu zdrowia u pacjentów stosujących PEMBR+PP w porównaniu do PP w 21. tygodniu badania względem wartości raportowanych na początku badania. Między porównywanymi technologiami nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego w 12. tygodniu badania względem wartości początkowych. Dodatkowo w abstraktach poinformowano, że odsetek pacjentów z poprawą ogólnej jakości życia był podobny w 12. tygodniu badania między PEMBR+PP w porównaniu do PP (28,9% vs 26,5%) oraz numerycznie wyższy w grupie ocenianej interwencji w 21. tygodniu badania (30,1% vs 22,5%)<sup>7</sup>.

**Tabela 18. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST wersja 1.1**

Badanie	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+PP	PP	RR [95% CI]	NNT / RD [95% CI]	wartość p <sup>A</sup>
		n/N (%)	n/N (%)			
<b>ORR (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>						
KN-189	10,5	195/410 (48)	39/206 (19)	<b>2,51 [1,86; 3,39]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	<b>&lt;0,001</b>
• PD-L1 $< 1\%$		41/127 (32)	9/63 (14)	<b>2,26 [1,17; 4,35]</b>	<b>6 [4; 17]</b>	<b>0,015</b>
• PD-L1 1-49%		62/128 (48)	12/58 (21)	<b>2,34 [1,37; 4,00]</b>	<b>4 [3; 8]</b>	<b>0,002</b>
• PD-L1 $\geq 50\%$		81/132 (61)	16/70 (23)	<b>2,68 [1,71; 4,22]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	<b>&lt;0,001</b>
KN-021G	10,6	33/60 (55)	18/63 (29)	<b>1,93 [1,22; 3,03]</b>	<b>4 [3; 11]</b>	<b>0,005</b>
• PD-L1 $< 1\%$		12/21 (57)	3/23 (13)	<b>4,38 [1,43; 13,40]</b>	<b>3 [2; 6]</b>	<b>0,01</b>

<sup>7</sup> Ponadto między PEMBR+PP w porównaniu do PP wykazano istotną statystycznie poprawę w średniej zmianie bólu (MD=-5,97 [95% CI: -10,91; -1,03] po 12 tyg. i MD=-8,06 [-14,04; -2,08] po 21. tyg.) oraz duszności (MD=-7,66 [-13,89; -1,43] po 21 tyg.) w porównaniu do wartości początkowych. W pozostałych domenach funkcjonalnych i skalach objawowych nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi terapiami. Niniejsze dane odczytano z wykresu w posterze Garassino 2018.

• PD-L1 1-49%		5/19 (26)	9/23 (39)	0,67 [0,27; 1,67]	-0,13 [-0,41; 0,15]	0,39
• PD-L1 ≥50%		16/20 (80)	6/17 (35)	<b>2,27 [1,15; 4,47]</b>	<b>3 [2; 7]</b>	<b>0,018</b>
KN-021G	23,9	34/60 (57)	19/63 (30)	<b>1,88 [1,21; 2,91]</b>	<b>4 [3; 11]</b>	<b>0,005</b>
<b>Całkowita odpowiedź (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>						
KN-189	10,5	2/410 (0,5)	1/206 (0,5)	1,00 [0,09; 11,02]	0,00002 [-0,01; 0,01]	0,997
KN-021G	10,6	0/60 (0%)	0/63 (0%)	-	-	-
	23,9	2/60 (3)	1/63 (2)	2,1 [0,2; 22,56]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,54
<b>Częściowa odpowiedź (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>						
KN-189	10,5	193/410 (47)	38/206 (18)	<b>2,55 [1,88; 3,46]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	<b>&lt;0,001</b>
KN-021G	10,6	33/60 (55%)	18/63 (29%)	<b>1,93 [1,22; 3,03]</b>	<b>4 [3;11]</b>	<b>0,005</b>
<b>Stabilna choroba (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>						
KN-189	10,5	152/410 (37)	106/206 (52)	<b>0,72 [0,60; 0,87]</b>	<b>7 [5; 17]</b>	<b>&lt;0,001</b>
KN-021G	10,6	20/60 (33%)	26/63 (41%)	0,81 [0,51; 1,28]	-0,08 [-0,25; 0,09]	0,366
<b>Progresja choroby (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)</b>						
KN-189	10,5	36/410 (9)	36 <sup>A</sup> /206 (18)	<b>0,50 [0,33; 0,77]</b>	<b>12 [7; 36]</b>	<b>0,002</b>
KN-021G	10,6	2/60 (3)	11/63 (17)	<b>0,19 [0,04; 0,83]</b>	<b>8 [5; 27]</b>	<b>0,027</b>

<sup>A</sup> podano zgodnie z załącznikiem do badania, w analizach wnioskodawcy podano inną wartość: 26, co zmieniało oszacowane wyniki i wnioskowanie (wg wnioskodawcy wyn ki były nieistotne statystycznie).

W obu analizowanych badaniach wykazano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem w każdym z analizowanych okresów obserwacji, zarówno w populacji całkowitej, jak i w podgrupach wydzielonych na podstawie ekspresji PD-L1, wyjątkiem była grupa pacjentów z PD-L1: 1-49% w badaniu KEYNOTE-021G, dla której między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

Ponadto dla populacji ogólnej w obu badaniach wykazano istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie oraz mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie PEMBR+PP w porównaniu do PP. Wykazano również mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia stabilnej choroby w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem, ale tylko w badaniu KEYNOTE-189 wyniki te osiągnęły istotność statystyczną. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi. Dodatkowo w badaniach według kryteriów RECIST nie przeprowadzono oceny dla 6,5% pacjentów z grupy ocenianej interwencji i 12,1% z grupy komparatora w KEYNOTE-189 oraz odpowiednio: 8% i 13% chorych w KEYNOTE-021G.

### Efektywność rzeczywista

Tabela 19. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do wystąpienia odpowiedzi

Badanie	Punkt końcowy	PEMBR+PP		PP		PEMBR+PP vs PP	
		N	Mediana – miesiącach [95% CI]	N	Mediana – miesiącach [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
Afzal 2018	PFS	17	no	37	3,55 [2,33; 4,9]	<b>0,22 [0,07; 0,69]</b>	<b>0,009</b>
	Czas do odpowiedzi	15*	1,15 [bd]	37	1,7 [bd]	-	-

\*2 pacjentów nie było ocenionych pod względem radiologicznym.

W w grupie leczonej PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem obserwowano znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z progresją choroby (24% vs 84%, p<0,001). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi była krótsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem.

Tabela 20. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST wersja 1.1

Punkt końcowy		PEMBR+PP	PP	wartość p <sup>A</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	
ORR		8/15 (53)	15/37 (41)	0,41
Najlepsza odpowiedź	całkowita	2/15 (13)	0/37 (0)	<b>0,016</b>
	częściowa	6/15 (40)	15/37 (41)	
	stabilizacja choroby	5/15 (33)	5/37 (14)	
	choroba progresywna	2/15 (13)	17/37 (46)	
Kontrola choroby		13/15 (87)	20/37 (54)	<b>0,02</b>

\*2 pacjentów nie było ocenionych pod względem radiologicznym.

W grupie PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią, a także z kontrolą choroby. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

### Porównanie pośrednie w podgrupie z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq$ 50%

Warto zauważyć, że poniższe wyniki dotyczące czasu do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności wg EORTC QLQ-LC13 oraz globalnej oceny stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 z obu badań, a także obiektywnej odpowiedzi na leczenie z badania KEYNOTE-024 odnoszą się do szerszej populacji niż ta określona dla danego komparatora (w badaniu KEYNOTE-189 – całkowita populacja włączona do badania bez względu na ekspresję PD-L1, w badaniu KEYNOTE-024 – całkowita populacja włączona do badania bez względu na histologię).

Tabela 21. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST wersja 1.1

Badanie	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	Punkt końcowy	Porównywane technologie lekowe	HR / RR <sup>D</sup> [95% CI]	PEMBR+PP vs PEMBR HR / RR <sup>D</sup> [95% CI]
KN-189	10,5	OS	PEMBR+PP vs PP	<b>0,42 [0,26; 0,68]</b>	0,75 [0,39; 1,44]
KN-024	11,2		PEMBR vs P-CTH	<b>0,56 [0,36; 0,87]<sup>C</sup></b>	
KN-189	10,5	PFS	PEMBR+PP vs PP	<b>0,36 [0,25; 0,52]</b>	0,65 [0,40; 1,07]
KN-024	11,2		PEMBR vs P-CTH	<b>0,55 [0,39; 0,76]</b>	
KN-189 <sup>A</sup>	10,5	Czas do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności w 12.-15. tyg. <sup>B</sup>	PEMBR+PP vs PP	0,81 [0,60; 1,09]	1,23 [0,75; 2,01]
KN-024	11,2		PEMBR vs P-CTH	<b>0,66 [0,44; 0,97]</b>	
KN-189	10,5	ORR	PEMBR+PP vs PP	<b>2,68 [1,71; 4,22]</b>	1,67 [0,96; 2,88]
KN-024	11,2		PEMBR vs P-CTH	<b>1,61 [1,18; 2,20]</b>	

<sup>A</sup> wyniki pochodzą z abstraktu Garassino 2018. <sup>B</sup> w badaniu KN-189 punkt końcowy raportowano w 12. tygodniu, a w badaniu KN-024 w 15. tygodniu. <sup>C</sup> wyniki pochodzą z raportu oceniającego EMA 2017. <sup>D</sup> podano dla danej dychotomicznej – ORR.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie między PEMBR+PP a monoterapią PEMBR w przeżyciu całkowitym, przeżyciu wolnym od progresji choroby, czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności oraz uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 22. Wyniki dotyczące jakości życia wg EORTC QLQ-C30

Badanie	Czas pomiaru – tyg.	Punkt końcowy	Porównywane technologie lekowe	MD [95% CI]	PEMBR+PP vs PEMBR MD [95% CI]
KN-189 <sup>A</sup>	12 tydz.	globalna ocena stanu zdrowia	PEMBR+PP vs PP	3,58 [-0,05; 7,22]	-4,24 [-10,40; 1,92]
KN-024	15 tydz.		PEMBR vs P-CTH	<b>7,82 [2,85; 12,79]</b>	

<sup>A</sup> wyniki pochodzą z abstraktu Hui 2018.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały różnic znamiennej statystycznie między porównywanymi technologiami w globalnej ocenie stanu zdrowia mierzonego skalą EORTC QLQ-C30<sup>8</sup>.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie dla populacji całkowitej

Tabela 23. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+PP	PP	RR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]	wartość p <sup>E</sup>
			n/N (%)	n/N (%)			
KN-189	ZN ogółem	10,5	404/405 (100) <sup>A</sup>	200/202 (99) <sup>A</sup>	1,01 [0,99; 1,02]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,32
KN-021G	ZNZL ogółem	10,6	55/59 (93)	56/62 (90)	1,03 [0,93; 1,15]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,56
		23,9	55/59 (93)	57/62 (92)	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,08; 0,11]	0,79
KN-189	ZN 3-5. stopnia	10,5	272/405 (67)	133/202 (66)	1,02 [0,90; 1,15]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,75
KN-021G	ZNZL 3-5. stopnia	10,6	23/59 (39)	16/62 (26)	1,51 [0,89; 2,56]	0,13 [-0,03; 0,30]	0,13 / 0,12
		23,9	24/59 (41)	17/62 (27)	1,48 [0,89; 2,47]	0,13 [-0,03; 0,30]	
KN-189	ZN prowadzące do zgonu	10,5	27/405 (7)	12/202 (6)	1,12 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,73
KN-021G	ZNZL prowadzące do zgonu	10,6	1/59 (2)	2/62 (3)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,60 / 0,59
		23,9	1/59 (2)	2/62 (3)	0,53 [0,05; 5,64]	-0,02 [-0,07; 0,04]	
KN-189	ZN o podłożu immunologicznym - ogółem	10,5	92/405 (23)	24/202 (12)	<b>1,91 [1,26; 2,90]</b>	<b>10 [6; 21]<sup>P</sup></b>	<b>0,002</b>
KN-021G		10,6	13/59 (22)	7/62 (11)	1,95 [0,84; 4,55]	0,11 [-0,02; 0,24]	0,12 / 0,11
		23,9	17/59 (29)	7/62 (11)	<b>2,55 [1,14; 5,71]</b>	<b>6 [4; 29]<sup>D</sup></b>	<b>0,02 / 0,01</b>
KN-189	ZN o podłożu immunologicznym 3-5. stopnia	10,5	36/405 (9)	9/202 (5)	2,00 [0,98; 4,06]	<b>23 [12; 217]<sup>P</sup></b>	0,06 / <b>0,03</b>
KN-021G		10,6	3*/59 (3)	1/62 (2)	3,15 [0,34; 29,46]	0,03 [-0,03; 0,1]	0,3
KN-189	ZN o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	10,5	3/405 (1)	0/202 (0)	3,50 [0,18; 67,43]	0,01 [0,00; 0,02]	0,41 / 0,20
KN-189	ZN prowadzące do zaprzestania terapii	10,5	56/405 (14) <sup>B</sup>	16/202 (8) <sup>B</sup>	<b>1,74 [1,03; 2,96]</b>	<b>18 [10; 117]<sup>D</sup></b>	<b>0,04 / 0,02</b>
KN-021G	ZNZL prowadzące do zaprzestania terapii	10,6	6/59 (10)	8/62 (13)	0,79 [0,29; 2,14]	-0,03 [-0,14; 0,09]	0,64
		23,9	10/59 (17)	8/62 (13)	1,31 [0,56; 3,10]	0,04 [-0,09; 0,17]	0,53
KN-189	ZN 3-5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	10,5	48/405 (12) <sup>C</sup>	14/202 (7) <sup>C</sup>	1,71 [0,97; 3,03]	<b>21 [11; 472]<sup>P</sup></b>	0,06 / <b>0,04</b>
KN-021G		10,6	5/59 (8)	3/62 (5)	1,75 [0,44; 7,01]	0,04 [-0,05; 0,13]	0,43

ZN – zdarzenia niepożądane, ZNZL – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem według badacza.

\*podano za publikacją źródłową Langer 2016a, w AKL wnioskodawcy podano, że były 2 takie zdarzenia.

<sup>A</sup> Wszystkie ZN, które wystąpiły podczas randomizowanego, ocenianego leczenia lub w ciągu 30 dni od jego ukończenia (w ciągu 90 dni w przypadku ciężkich ZN) niezależnie od przypisanej terapii. ZN, które wystąpiły w grupie PP podczas cross-over do PEMB R w monoterapii zostały wykluczone. <sup>B</sup> w tym pacjenci, którzy przerwali leczenie PEMB R lub PLC, PMX i CRB lub CIS z powodu ZN i pacjenci, którzy przerwali PEMB R lub PLC i PMX z powodu ZN po zakończeniu 4 cykli CRB lub CIS. <sup>C</sup> pacjenci mogli przerwać leczenie 1, 2 lub wszystkimi lekami z powodu ZN. <sup>D</sup> podano NNH. <sup>E</sup> podano dwie wartości, jeżeli różniły się one między oszacowanymi parametrami.

W badaniu KEYNOTE-189 między PEMB R+PP w porównaniu z PP wykazano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych: o podłożu immunologicznym ogółem, prowadzących

<sup>8</sup> Ponadto wykazano, że leczenie PEMB R + PP w porównaniu z monoterapią PEMB R powodowało istotnie statystycznie pogorszenie w średniej zmianie wyników: funkcjonowania fizycznego (MD=-6,74 [95% CI: -12,84; -0,64]), funkcjonowania społecznego pacjentów (MD=-8,39 [-16,72; -0,06]), zmęczenia (MD=10,72 [95% CI: 3,30; 18,14]) oraz nudności i wymiotów (MD=12,85 [95% CI: 5,99; 19,71]) względem wartości początkowych. Dla pozostałych domen funkcjonalnych i skal objawowych nie wykazano różnic znamiennej statystycznie między porównywanymi technologiami.



do zaprzestania terapii (w parametrach względnych i bezwzględnych) oraz o podłożu immunologicznym 3-5. stopnia ciężkości i 3-5. stopnia ciężkości prowadzących do zaprzestania terapii (tylko w parametrze bezwzględny). W badaniu KEYNOTE-021G między PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wykazano znamienne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem, ale tylko w dłuższym okresie obserwacji (w parametrach względnych i bezwzględnych). Dla pozostałych analizowanych, powyżej zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi terapiami.

Ze względu na obszerność przedstawionych informacji dotyczących raportowanych zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach, poniżej przedstawiono tylko te, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi technologiami lekowymi. Pozostałe wyniki znajdują się w rozdziale 5.1.2 oraz załączniku C3.2. i C3.3. analizy klinicznej wnioskodawcy.

**Tabela 24. Wyniki dotyczące wybranych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównywanych terapii**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+PP	PP	RR [95% CI]	NNH [95% CI]	wartość p <sup>A</sup>
			n/N (%)	n/N (%)			
KN-189	biegunka ogółem	10,5	125/405 (31%)	43/202 (21%)	<b>1,45 [1,07; 1,96]</b>	<b>11 [6; 43]</b>	<b>0,016 / 0,009</b>
	wysypka ogółem	10,5	82/405 (20%)	23/202 (11%)	<b>1,78 [1,16; 2,74]</b>	<b>12 [7; 34]</b>	<b>0,009 / 0,003</b>
	obrzęk obwodowy ogółem	10,5	78/405 (19%)	26/202 (13%)	1,50 [0,99; 2,26]	<b>16 [9; 263]</b>	0,054 / <b>0,037</b>
	zwiększone łzawienie ogółem	10,5	69/405 (17%)	22/202 (11%)	1,56 [0,99; 2,45]	<b>17 [9; 200]</b>	0,051 / <b>0,033</b>
	zapalenie okrężnicy ogółem	10,5	9/405 (2%)	0/202 (0%)	9,50 [0,56; 162,41] <sup>B</sup>	<b>45 [27; 167]</b>	0,12 / <b>0,007</b>
	zapalenie nerek ogółem	10,5	7/405 (2%)	0/202 (0%)	7,50 [0,43; 130,67]	<b>58 [32; 398]</b>	0,167 / <b>0,022</b>
	zapalenie nerek 3-5 stopnia	10,5	6/405 (2%)	0/202 (0%)	6,50 [0,37; 114,81]	<b>68 [35; 1204]</b>	0,201 / <b>0,038</b>
	zmęczenie 3-5 stopnia	10,5	23/405 (6%)	5/202 (3%)	2,29 [0,89; 5,95]	<b>32 [16; 1066]</b>	0,087 / <b>0,043</b>
KN-021G	zmęczenie 1-2 stopnia	10,6	36/59 (61)	25/62 (40)	<b>1,51 [1,05; 2,18]</b>	<b>5 [3; 31]</b>	<b>0,026 / 0,02</b>
	zmęczenie ogółem	10,6	38/59 (64)**	25/62 (40)**	<b>1,60 [1,12; 2,28]</b>	<b>5 [3; 15]</b>	<b>0,01 / 0,006</b>
		23,9	40/59 (68)	27/62 (44)	<b>1,56 [1,12; 2,17]</b>	<b>5 [3; 15]</b>	<b>0,009 / 0,006</b>
KN-021G	anemia 1-2 stopnia	10,6	12/59 (20)	24/62 (39)	<b>0,53 [0,29; 0,95]</b>	<b>6 [3; 41]</b>	<b>0,034 / 0,023</b>
	anemia ogółem	10,6	19/59 (32%)**	33/62 (53%)**	<b>0,61 [0,39; 0,94]</b>	<b>5 [3; 27]</b>	<b>0,024 / 0,017</b>
		23,9	20/59 (34%)	33/62 (53%)	<b>0,64 [0,42; 0,98]</b>	<b>6 [3; 50]</b>	<b>0,038 / 0,029</b>
KN-021G	łysienie ogółem	10,6	8/59 (14%)**	2/62 (3%)**	4,20 [0,93; 18,99]	<b>10 [5; 181]</b>	0,062 / <b>0,038</b>
KN-021G	niedoczynność tarczycy ogółem	23,9	9/59 (15%)	2/62 (3%)	<b>4,73 [1,07; 20,98]</b>	<b>9 [5; 54]</b>	<b>0,041 / 0,02</b>
KN-189	nadczynność tarczycy ogółem	10,5	27/405 (7%)	5/202 (3%)	<b>2,69 [1,05; 6,89]</b>	<b>24 [14; 106]</b>	<b>0,039 / 0,011</b>
KN-021G		23,9	6/59 (10%)	1/62 (2%)	6,31 [0,78; 50,81]	<b>12 [6; 433]</b>	0,084 / <b>0,044</b>

<sup>A</sup> podano dwie wartości, jeżeli różniły się one między oszacowanymi parametrami. <sup>B</sup> warto zauważyć, że dla OR<sub>PETO</sub> wyniki były istotne statystycznie – 4,57 [95% CI: 1,13; 18,44], p=0,033.

W badaniu KEYNOTE-189 między terapią PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość wystąpienia: biegunki, wysypki, nadczynności tarczycy (zarówno w parametrach względnych, jak i bezwzględnych) oraz obrzęku obwodowego, zwiększonego łzawienia, zapalenia okrężnicy ogółem,

zapalenia nerek ogółem oraz zapalenia nerek i zmęczenia w 3-5. stopniu ciężkości (tylko w parametrze bezwzględny).

W badaniu KEYNOTE-021G w grupie PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wykazano znamienne statystycznie większą częstość wystąpienia zmęczenia ogółem i 1-2. stopnia oraz mniejszą częstość wystąpienia anemii ogółem i 1-2. stopnia w obu okresach obserwacji, a także większą częstość wystąpienia niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy ogółem w dłuższym okresie obserwacji (zarówno w parametrach względnych, jak i bezwzględnych). Wykazano także istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia łysienia ogółem w krótszym okresie obserwacji i nadczynności tarczycy ogółem w dłuższym okresie obserwacji (tylko w parametrze bezwzględny). Dla pozostałych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-021G zdarzeniami niepożądanymi oprócz ww., dla których częstość między PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wyniosła  $\geq 10\%$  po medianie obserwacji wynoszącej 10,6 miesiąca były: nudności (58% vs 44%) i wysypka (27% vs 15%) ogółem; nudności (56% vs 44%), wysypka (25% vs 15%), biegunka (20% vs 10%), niedoczynność tarczycy (15% vs 5%) i łysienie (14% vs 3%) 1-2. stopnia. Natomiast po medianie obserwacji 23,9 miesiąca niniejszymi zdarzeniami ogółem były: nudności (59% vs 48%), wymioty (31% vs 18%), wysypka (29% vs 15%), biegunka (24% vs 15%), świąd (15% vs 5%).

### Porównanie pośrednie w podgrupie z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Warto zauważyć, że w niniejszym porównaniu wykorzystano dane dotyczące bezpieczeństwa dla szerszej populacji niż ta określona dla danego komparatora (w badaniu KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G – całkowita populacja włączona do badania bez względu na ekspresję PD-L1, w badaniu KEYNOTE-024 – całkowita populacja włączona do badania bez względu na histologię).

Ze względu na obszerność przedstawionych informacji dotyczących raportowanych zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach, poniżej przedstawiono tylko te, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi grupami. Pozostałe wyniki znajdują się w rozdziale 5.2 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównywanych terapii

Badania	Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+PP vs PP	PEMBR vs CTH	PEMBR+PP vs PEMBR
			RR [95% CI]		
KN-189 / KN-024 <sup>A</sup>	ZN 3-5. stopnia	10,5 / 11,2	1,02 [0,90; 1,15]	<b>0,73 [0,61; 0,88]</b>	<b>1,40 [1,12; 1,74]</b>
	ZN prowadzące do zaprzestania terapii		<b>1,74 [1,03; 2,96]</b>	0,65 [0,34; 1,23]	<b>2,68 [1,32; 5,45]</b>
	ZN o podłożu immunologicznym ogółem <sup>B</sup>		<b>1,91 [1,26; 2,90]</b>	<b>6,26 [2,92; 13,44]</b>	<b>0,31 [0,13; 0,73]</b>
	nudności		1,07 [0,91; 1,25]	<b>0,42 [0,29; 0,60]</b>	<b>2,55 [1,71; 3,79]</b>
	anemia		0,99 [0,83; 1,19]	<b>0,25 [0,16; 0,38]</b>	<b>3,96 [2,48; 6,33]</b>
	zmęczenie		1,07 [0,87; 1,32]	<b>0,59 [0,40; 0,86]</b>	<b>1,81 [1,17; 2,80]</b>
	neutropenia		1,12 [0,84; 1,50]	<b>0,05 [0,01; 0,22]</b>	<b>22,40 [4,65; 107,94]</b>
	wymioty		1,04 [0,77; 1,41]	<b>0,32 [0,18; 0,60]</b>	<b>3,25 [1,66; 6,37]</b>
	małopłytkowość		1,26 [0,85; 1,86]	<b>0,10 [0,02; 0,41]</b>	<b>12,60 [2,65; 59,97]</b>
	anemia		1,06 [0,72; 1,57]	<b>0,19 [0,09; 0,42]</b>	<b>5,58 [2,35; 13,23]</b>
	zmęczenie		2,29 [0,89; 5,95]	<b>0,28 [0,06; 1,32]</b>	<b>8,18 [1,33; 50,18]</b>
	neutropenia		1,33 [0,86; 2,06]	<b>0,02 [0,001; 0,37]</b>	<b>66,50 [3,35; 1320,86]</b>
	małopłytkowość		1,14 [0,62; 2,09]	<b>0,05 [0,003; 0,87]</b>	<b>22,80 [1,26; 414,09]</b>
	KN-021G / KN-024 <sup>A</sup>		ZN ogółem	10,6 / 11,2	1,03 [0,93; 1,15]
		23,9 / 25,2	1,01 [0,92; 1,12]	<b>0,86 [0,78; 0,95]<sup>C</sup></b>	<b>1,17 [1,02; 1,35]</b>
ZN 3-5. stopnia		10,6 / 11,2	1,51 [0,89; 2,56]	<b>0,50 [0,37; 0,68]</b>	<b>3,02 [1,64; 5,56]</b>
		23,9 / 25,2	1,48 [0,89; 2,47]	0,58 [0,44; 0,77] <sup>C</sup>	<b>2,55 [1,43; 4,57]</b>
ZN o podłożu immunologicznym ogółem		10,6 / 11,2	1,95 [0,84; 4,55]	6,26 [2,92; 13,44]	<b>0,31 [0,10; 0,97]</b>
zmęczenie	ogółem	10,6 / 11,2	<b>1,60 [1,12; 2,28]</b>	<b>0,36 [0,21; 0,61]</b>	<b>4,44 [2,34; 8,44]</b>

	nudności		1,32 [0,93; 1,89]	<b>0,22 [0,13; 0,38]</b>	<b>6,00 [3,15; 11,41]</b>
	anemia		0,61 [0,39; 0,94]	<b>0,12 [0,06; 0,24]</b>	<b>5,08 [2,24; 11,55]</b>
	anemia	3-5. stopnia	0,82 [0,33; 2,05]	<b>0,10 [0,03; 0,32]</b>	<b>8,20 [1,84; 36,56]</b>

<sup>A</sup> wyniki pochodzą z raportu oceniającego EMA 2016. <sup>B</sup> wyniki podano zgodnie z publikacją Reck 2016. <sup>C</sup> wyniki podano zgodnie z publikacją Reck 2019.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między PEMBR+PP w porównaniu do monoterapii PEMBR wykazano znamienne statystycznie większe ryzyko występowania: zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także poszczególnych zdarzeń, takich jak: nudności, anemia, zmęczenie, neutropenia, wymioty, małopłytkowość ogółem oraz anemia, zmęczenie, neutropenia i małopłytkowość 3-5. stopnia ciężkości. Wykazano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast pomiędzy porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu<sup>9</sup>.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między PEMBR+CBR+PMX w porównaniu do monoterapii PEMBR wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia, a także poszczególnych zdarzeń, takich jak: zmęczenie, nudności i anemia ogółem oraz anemia 3-5. stopnia. Wykazano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast pomiędzy porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu czy poważnych zdarzeń niepożądanych.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronie URPL, EMA, FDA i MHRA, w wyniku którego odnaleziono jedynie informacje dotyczące aktualizacji ulotki/charakterystyki produktu leczniczego Keytruda (uwzględnione w aktualnej ChPL). Pod względem działań niepożądanych aktualizacje dotyczyły dodania: danych z badań klinicznych dla NDRP (w sierpniu 2018 r. i październiku 2016 r.), dla raka szyjki macicy (w czerwcu 2018 r.), aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w maju 2018 r.), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, edokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym) (w lipcu 2017 r. i październiku 2016 r.), odrzucenia przeszczepionego narządu łitego (w marcu 2017 r.), zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (w październiku 2016 r.).

Na stronie FDA odnaleziono komunikat dotyczący możliwości wystąpienia toksyczności w obrębie narządu wzroku, w tym utratę widzenia i odwarstwienie siatkówki (ze stycznia-marca 2017 r.), a na stronie MHRA komunikat dotyczący odrzucenia przeszczepu narządów u pacjentów leczonych m.in. pembrolizumabem (z lipca 2017 r.).

Analitik Agencji w dniu 31 sierpnia 2019 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronie URPL, EMA i FDA.

W wyniku, którego na stronie URPL odnaleziono komunikat odnoszący się do ogłoszeń opublikowanych już na stronie EMA (opisanych w analizie klinicznej wnioskodawcy) dotyczących aktualizacji ChPL. Ponadto na stronie EMA podano informacje o aktualizacji ChPL odnośnie działań niepożądanych o: zespół Guillain-Barre

<sup>9</sup> Wyników nie uwzględniono w analizie klinicznej wnioskodawcy, oszacowania analytika Agencji (RR=3,50 [95% CI: 0,31; 38,95]).



(w listopadzie 2015 r., lutym i marcu 2016 r.), chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (w listopadzie 2017 r., w lutym 2018 r.), zapalenie mózgu, sarkoidozę (w kwietniu i listopadzie 2017 r., w lutym 2018 r.), zapalenie mięśnia sercowego (w czerwcu 2017 r.), zapalenie płuc (we wrześniu 2017 r.), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (w styczniu 2018 r.), zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zespół miasteniczny (w kwietniu 2018 r.). Poinformowano także, że po pembrolizumabie raportowano sygnały dotyczące: odrzucenia przeszczepu (w październiku 2016 r.), sarkoidozy (w styczniu 2017 r.), aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w styczniu 2018 r.), stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (w marcu 2018 r.), ogólnoustrojowego zespołu odpowiedzi zapalnej (w lipcu 2018 r.). Na stronie FDA podano, że po leczeniu pembrolizumabem obserwowano sygnały: komplikacji alogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, zespołu Stevens-Johnson i toksycznej martwicy naskórka (w kwietniu-czerwcu 2017 r.).

Według ChPL Keytruda do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią należą: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia; zmniejszenie łaknienia; zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha<sup>10</sup>; wysypka<sup>11</sup>, łysienie, świąd<sup>12</sup>; bóle mięśniowo-szkieletowe<sup>13</sup>, ból stawów; zmęczenie, astenia, obrzęk<sup>14</sup>, gorączka; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z NDRP bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK, a także wśród wydzielonych z powyższej populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1  $<1\%$ , między  $1-49\%$  i  $\geq 50\%$ . Między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano także istotną statystycznie poprawę w globalnej ocenie stanu zdrowia (w 21 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności. Natomiast wykazano różnice znamienne statystycznie w ocenie bezpieczeństwa w analizowanych zdarzeniach niepożądanych głównie na niekorzyść PEMBR+PP, np. w zdarzeniach o podłożu immunologicznym ogółem, czy zdarzeniach prowadzących do zaprzestania terapii. Wyjątkiem była anemia ogółem lub w 1-2. stopniu ciężkości, dla której wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania po terapii PEMBR+PP w porównaniu z PP.

W analizie wnioskodawcy między PEMBR+PP w porównaniu z monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie skuteczności, m.in. w czasie: przeżycia całkowitego i do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności. Natomiast wykazano różnice znamienne statystycznie w ocenie bezpieczeństwa w analizowanych zdarzeniach niepożądanych głównie na niekorzyść PEMBR+PP, np. w zdarzeniach 3-5. stopnia czy zdarzeniach prowadzących do zaprzestania terapii. Wyjątkiem były zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, dla których wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania po terapii PEMBR+PP w porównaniu z monoterapią PEMBR.

Główne ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy wynikają z ograniczeń samego porównania pośredniego oraz heterogeniczności między badaniami, włączonymi do niego. Ponadto badania uwzględnione w analizie nie były w pełni zgodne z zapisami ocenianego programu lekowego, np. pod względem populacji czy kryteriów wyłączenia z leczenia, a zastosowanie kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego (w tym *cross-over*) może zaburzać uzyskane wyniki (szczególnie te dotyczące OS). Warto też zauważyć, że główne badanie KEYNOTE-189 miało krótki okres obserwacji (badanie trwające), podobnie jak jedyne badanie uwzględniające dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy przeglądy systematyczne trudno odnieść do powyższych wniosków, gdyż odnoszą się one do szerszej zdefiniowanych interwencji. W przeglądzie Xu 2018a oceniano efektywność inhibitorów PD-1/PD-L1 łącznie w zaawansowanym raku płuca, a w przeglądzie Xu 2018b porównano bezpieczeństwo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych ogólnie w nowotworach, w tym PEMBR w NDRP (jednak w różnych dawkach). W obu przeglądach uwzględniono badanie KEYNOTE-021G, które

<sup>10</sup> dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu;

<sup>11</sup> wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych;

<sup>12</sup> pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych;

<sup>13</sup> dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi;

<sup>14</sup> obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu.

włączono także do analizy wnioskodawcy. W przeglądzie Xu 2018b podano, że głównymi ZN związanymi z PEMBR były: bóle stawów, zapalenie płuc i toksyczność wątrobowa.

W dodatkowo odnalezionych w Agencji przeglądach systematycznych: Frederickson 2019, Melosky 2019 i Wang 2019 uwzględniono te same badania co w analizie wnioskodawcy (m.in. badanie KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G). W związku z czym ich wnioski są zgodne z tymi z analizy wnioskodawcy. W metaanalizie sieciowej Frederickson 2019 wykazano, że PEMBR+PP w porównaniu do PP powodował istotne statystycznie wydłużenie OS (HR=0,51 [95% CI: 0,39; 0,66]) oraz PFS (HR=0,52 [95% CI: 0,38; 0,72]). W przeglądzie systematycznym Melosky 2019 i Wang 2019 przytoczono wyniki z badania KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G.

## 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 wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania „pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z pemetrekse dem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetrekse dem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów).”

Oszacowania analizy ekonomicznej wykonano oddzielnie dla 4 populacji pacjentów:

- ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych),
- z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie PEMBR skojarzonego z PMX i pochodną platyny stosowanych w ramach terapii indukcyjnej, a następnie PEMBR skojarzonego z PMX stosowanych w ramach terapii podtrzymującej:

- w populacji łącznej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych), populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych oraz w populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych:
  - z dwulekową chemioterapią składającą się z PMX i pochodnej platyny (schemat PP);
- w populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych:
  - ze schematem PP;
  - z monoterapią PEMBR.

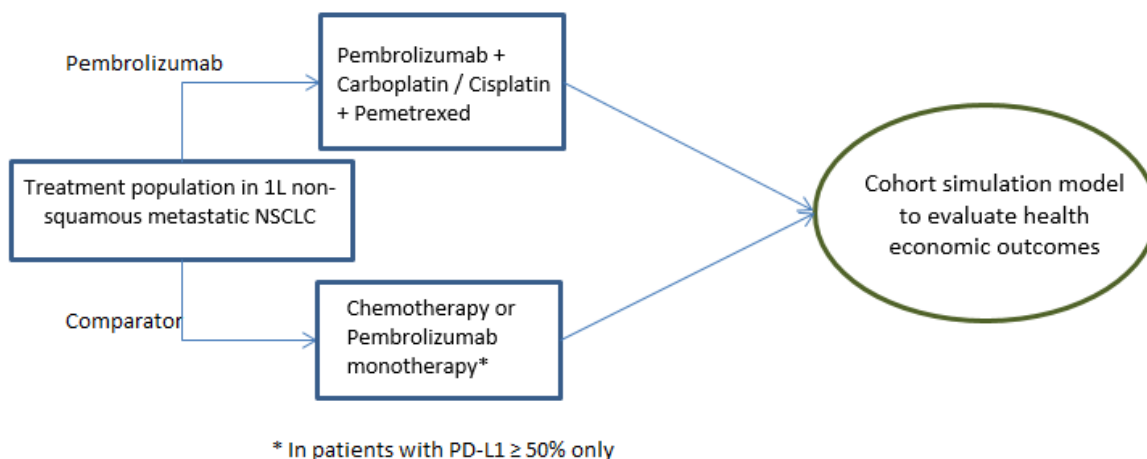
Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 20 lat. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał iż: „Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z NDRP, 20 letni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii”.

Pojedynczy cykl modelu trwa 1 tydzień. W modelowaniu zaimplementowano korektę połowy cyklu.

„W modelu stosowana jest symulacja kohortowa. Ta sama kohorta pacjentów przypisywana jest leczeniu PEMBR + PP oraz PP lub PEMBR. Na podstawie przypisanych danych wejściowych generowane są wyniki zdrowotne

oraz kosztowe, osobno dla populacji stosującej poszczególne interwencje. Zasadę działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku”.



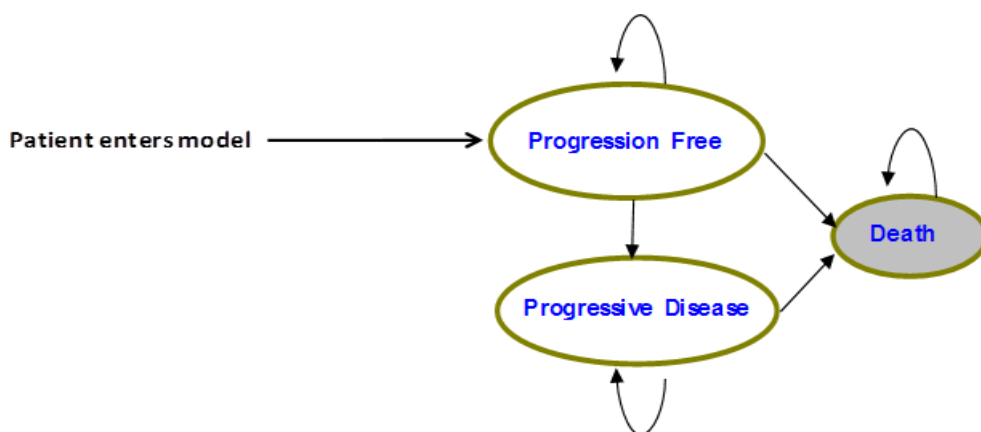
**Rysunek 1. Zasada działania modelu**

W modelu uwzględniono następujące, wykluczające się stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free, PF) – stan wejściowy wszystkich pacjentów uwzględnionych w modelu, w którym pozostają do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu;
- progresja choroby (ang. progressive disease, PD) – stan, w którym przebywają żyjący pacjenci po wystąpieniu progresji choroby;
- zgon – stan absorbujący.

„Każdorazowo pacjenci rozpoczynają symulację w stanie PF. Na końcu każdego cyklu pacjenci w stanie PF mogą w nim pozostać, przejść do stanu PD lub stanu Zgon. Pacjenci pozostający w stanie PD mogą w nim pozostać lub przejść do stanu Zgon, nie ma możliwości ponownego przejścia do stanu PF.”

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



**Rysunek 2. Struktura modelu – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia**

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego KN189.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. Włączono dane dotyczące następujących punktów końcowych: PFS, OS, czasu trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) oraz zdarzeń niepożądanych.

### PFS, OS, ToT

Ze względu na krótszy niż horyzont czasowy analizy ekonomicznej czas trwania badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji danych.

„Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera (KM) krzywych parametrycznych pozwalających na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym. (...) W pierwszej kolejności testowane było założenie proporcjonalności hazardu w celu ustalenia, czy możliwe jest dopasowanie pojedynczego modelu dla obu interwencji, czy niezbędne jest przeprowadzenie osobnej analizy dla badanych ramion.”

#### *PEMBR+PP vs PP*

Dla PFS w podstawowym wariancie analizy, dla pierwszych 39 tyg. terapii w ramieniu PEMBR+PP oraz dla pierwszych 21 tyg. terapii w ramieniu PP, dla wszystkich analizowanych populacji, zastosowano bezpośrednie krzywe KM opracowane na podstawie danych z badania KN189. Dla dłuższych okresów leczenia w analizie podstawowej zastosowano wartości PFS oszacowane na podstawie krzywych log-normalnych (dla ramienia PEMBR+PP) oraz krzywych Weibulla (dla ramienia PP). Różne metody modelowania krzywych dla PEMBR + PP i PP przeprowadzono ze względu na brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardów.

Dla OS w podstawowym wariancie analizy dla pierwszych 12 miesięcy terapii w ramieniu PEMBR+PP oraz w ramieniu PP, dla wszystkich analizowanych populacji zastosowano bezpośrednie krzywe KM opracowane na podstawie danych z badania KN189. Dla dłuższych okresów leczenia dla wszystkich analizowanych populacji uwzględniono krzywe KM opracowane na podstawie danych z programu „U.S. Surveillance Epidemiology and End Results” (SEER).

ToT w podstawowym wariancie analizy dla wszystkich analizowanych populacji oszacowano na podstawie krzywych wykładniczych (dla ramienia PEMBR+PP) oraz krzywych Gomperta (dla ramienia PP) dopasowanych do danych z badania KN189.

#### *PEMBR+PP vs PEMBR*

Dla porównania PEMBR+PP vs PEMBR, które dotyczy jedynie populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych dla ramienia PEMBR+PP uwzględniono wartości PFS, OS oraz ToT takie same jak dla porównania PEMBR+PP vs PP. Natomiast wartości parametrów PFS i OS dla ramienia PEMBR oszacowano w następujący sposób:

„Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu. Porównanie pośrednie przeprowadzone zostało na podstawie wyników badań KN189 i KN024 (...). Uwzględniono wyniki dla indywidualnych pacjentów i przeprowadzono porównanie z dostosowaniem populacji metodą Buchera z uwzględnieniem metody *Inverse Probability of Treatment Weighting*”.

Wartość PFS i OS oszacowano na podstawie uzyskanych w ramach porównania pośredniego wartości hazardu względnego (HR). Ze względu na zidentyfikowane duże różnice w przebiegu krzywych ToT i PFS, dla ToT uwzględniono wartości identyczne jak dla PFS. Jako uzasadnienie wskazano:

„Zestawienie (*krzywych ToT i PFS – komentarz analityka Agencji*) wskazuje, że krzywa ToT w okresie od 39. do 103. tygodnia jest znacznie wyżej niż krzywa PFS. W konsekwencji uwzględnienie krzywej wprost z badania (jak również krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera) prowadziłyby do zawyżenia kosztów PEMBR w monoterapii, gdyż zgodnie z programem lekowym B.6 terapia PEMBR może być kontynuowana jedynie do progresji choroby. W celu zachowania spójności z programem lekowym w porównaniu PEMBR + PP vs PEMBR modelowano czas trwania leczenia przy pomocy krzywych PFS.”

### Zdarzenia niepożądane

„W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramieniu PEMBR + PP, PP lub PEMBR. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. (...) Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).”

### Kolejne linie leczenia

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono możliwość stosowania przez pacjentów, którzy przerwali leczenie I linii, dalszych linii leczenia przeciwnowotworowego. W ich ramach uwzględniono następujące schematy leczenia:



- P-CTH;
- nintedanib + DCT;
- chemioterapia w monoterapii (PMX / DCT / GEM / WIN).

Przy implementacji kolejnych linii leczenia korzystano z danych literaturowych dotyczących rozpowszechnienia poszczególnych schematów leczenia (publikacje Schnabel 2012 i Gridelli 2011) oraz informacji z badania KN189 dotyczących odsetka pacjentów stosujących kolejne linie leczenia i czasu trwania terapii kolejnymi liniami leczenia. W modelu uwzględniono jedynie schematy leczenia składające się z leków refundowanych w Polsce. Szczegółowe informacje dotyczące zasad implementacji kolejnych linii leczenia w modelu oraz uwzględnionych danych wejściowych przedstawiono w rozdz. 3.4 AE wnioskodawcy.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty monitorowania i progresji choroby;
- koszty premedykacji;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia ZN.

Koszty dodatkowych leków stosowanych w czasie terapii ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 r. oraz danych z portalu Medycyna Praktyczna.

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto, iż podanie PEMBR + PP oraz PEMBR w monoterapii odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r. Podanie PP odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r.

Koszt kwalifikacji do programu (w tym wykonanie koniecznych badań genetycznych) został ustalony na podstawie zarządzenia nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. Uwzględniono świadczenie „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”, które jest realizowane w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej w trybie „hospitalizacja < 3 dni”.

Koszty monitorowania terapii dla pacjentów leczonych PEMBR+PP ustalono na podstawie kosztów tego świadczenia realizowanego w ramach aktualnie funkcjonującego PL leczenia pacjentów z NDRP za pomocą PEMBR w monoterapii (Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r.). Dla pacjentów leczonych PP przyjęto, że koszt monitorowania terapii jest rozliczany w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 września 2018 r.).

„W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby u pacjenta będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r. – komentarz analityka Agencji)”.

Dla kolejnych linii leczenia, dla schematów P-CTH przyjęto takie same koszty leków jak dla schematów P-CTH stosowanych w ramieniu PP po zakończeniu leczenia PMX. Dla schematu nintedanib + DCT

Koszt DCT oraz monoterapii PMX/DCT/GEM/WIN obliczono w taki sam sposób jak koszty leków stosowanych w ramach chemioterapii w fazie leczenia PEMBR+PP/PP. Podobnie koszty podania P-CTH oraz monoterapii

PMX/DCT/GEM/WIN w ramach kolejnych linii leczenia, przyjęto takie same jak oszacowane dla tych substancji stosowanych w fazie leczenia PEMBR+PP/PP.

Koszty opieki terminalnej zostały ustalone „na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym uzyskanej z Informatora o umowach NFZ” (<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp z dnia 21.11.2018 r.).

W AE wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: anemii, małopłytkowości, biegunki, neutropenii, gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia), zmęczenia, astenii, hiponatremii.

Założono, „że część przypadków zdarzeń niepożądanych wymaga hospitalizacji, a pozostałe leczone są w ramach wizyt ambulatoryjnych. Częstość zdarzeń wymagających hospitalizacji określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (w oparciu o niepublikowane wyniki badania KN189).”

„Koszty leczenia anemii, małopłytkowości, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, zmęczenia, astenii oraz hiponatremii zostały oszacowane na podstawie kosztów jednostkowych raportowanych przez NFZ. Koszty związane z występowaniem biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012”.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu szacowania kosztów leczenia powyższych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.7.7. AE wnioskodawcy.

### Użyteczności stanów zdrowia

W wariacie podstawowym analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D z badania KN189 (dane niepublikowane – nie była możliwa weryfikacja). W modelu uwzględniono użyteczności dla następujących stanów: „wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych”, „progresja” oraz „spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego”.

„Użyteczność stanu „bez progresji” określona została na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się przed wystąpieniem progresji choroby, natomiast użyteczność stanu „po progresji” określono na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się po wystąpieniu progresji choroby.”

„W celu określenia spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przanalizowano oddzielnie pomiary wykonane podczas wystąpienia zdarzenia niepożądanego i pomiary wykonane przy braku zdarzeń niepożądanych. Różnicę między wyżej wymienionymi wartościami przyjęto jako spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W celu oszacowania całkowitego spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono dodatkowo średni czas trwania zdarzenia niepożądanego w badaniu KN189 równy 45,8 dni.”

### Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Populacja ogólna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP w populacji ogólnej pacjentów (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych).

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej dla populacji ogólnej, PEMBR+PP vs. PP

Parametr	PEMBR+PP	PP
perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Parametr	PEMBR+PP	PP
<b>perspektywa NFZ</b>		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PP w ogólnej populacji pacjentów (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych)

#### Populacja z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP w populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych.

**Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych, PEMBR+PP vs. PP**

Parametr	PEMBR+PP	PP
<b>perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		
<b>perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PP w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych

#### Populacja z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP w populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla populacji z ekspresją PD-L1 w 1-49% komórek nowotworowych, PEMBR+PP vs. PP

Parametr	PEMBR+PP	PP
<b>perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PP w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych

#### Populacja z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP w populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, PEMBR+PP vs. PP

Parametr	PEMBR+PP	PP
<b>perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		
<b>perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PP w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych

<sup>15</sup> 139 953 PLN/QALY

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PEMBR w populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, PEMBR+PP vs. PEMBR

Parametr	PEMBR+PP	PEMBR
<b>perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		
<b>perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PEMBR w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w perspektywie NFZ, jest równy wysokości progu<sup>16</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- dla populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych):

[Redacted]

- dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $<1\%$  komórek nowotworowych:

[Redacted]

- dla populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych:

[Redacted]

- dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych:

[Redacted]

<sup>16</sup> 139 953 PLN/QALY



Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PEMBR w populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), w perspektywie NFZ, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzących wyższości schematu PEMBR+PP nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywny horyzont czasowy (5 lat, arbitralny wybór wnioskodawcy);
- alternatywne metody ekstrapolacji krzywych KM dla PFS, OS oraz ToT, wykorzystywanych przy modelowaniu skuteczności klinicznej ocenianych technologii;
- maksymalny czas trwania terapii PEMBR + PP / PEMBR (2 lata, na podstawie wyników badań RCT);
- alternatywne wartości użyteczności (dane z badań Chouaid 2013 i Nafees 2017 odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu z badania KN189);
- alternatywne wartości kosztów (koszt podania, koszt schematów PP).

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej z podziałem na poszczególne populacje pacjentów. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej proggu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2 i 5.3 AE wnioskodawcy.

Tabela 31. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR [PLN/QALY]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>Populacja ogólna [PEMBR+PP vs. PP]</b>			
Wyniki analizy podstawowej			
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Czas trwania terapii (PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych ToT)	PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych PFS	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 w &lt;1% komórek nowotworowych [PEMBR+PP vs. PP]</b>			
Wyniki analizy podstawowej			
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Przeżycie całkowite Dane SEER w latach 1-5 oraz po 5 latach	Bez uwzględnienia danych z SEER, bez dostosowania dla PP	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych [PEMBR+PP vs. PP]</b>			
Wyniki analizy podstawowej			
Stopa dyskonta	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Czas trwania terapii (PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych ToT)	PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych PFS	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 w <math>\geq 50\%</math> komórek nowotworowych [PEMBR+PP vs. PP]</b>			
Wyniki analizy podstawowej			

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR [PLN/QALY]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Maksymalny czas trwania terapii PEMBR + PP / PEMBR	2 lata		
Czas trwania terapii (PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych ToT)	PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych PFS		
<b>Populacja z ekspresją PD-L1 w <math>\geq 50\%</math> komórek nowotworowych [PEMBR+PP vs. PEMBR]</b>			
Wyniki analizy podstawowej			
Efektywność PEMBR w monoterapii względem PEMBR + PP	Brak różnic w efektywności w zakresie PFS, OS i ToT		
Użyteczności	Użyteczności z publikacji Chouaid 2013 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego		

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, dla perspektywy NFZ oraz wspólnej, prawdopodobieństwo opłacalności terapii PEMBR+PP w porównaniu z PP, przy założonym progu opłacalności wynosi:

- dla populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych) -
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $<1\%$  komórek nowotworowych -
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych -
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych -

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, dla perspektywy NFZ oraz wspólnej, prawdopodobieństwo opłacalności terapii PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR

W AE wnioskodawcy w tabelach nr: 88, 89, 103, 104, 141, 142, 156 i 157 przedstawiono nieprawidłowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Przedstawione powyżej wyniki są poprawne i zostały zweryfikowane przez analityka Agencji.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Warto zauważyć, że w ocenianym programie lekowym nie wyszczególniono terapii podtrzymującej, która jest stosowana po terapii indukcyjnej (patrz komentarz analityka Agencji w tabeli 12 niniejszej AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Dla wszystkich analizowanych populacji przeprowadzono porównanie PEMBR+PP vs. PP, natomiast w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych przeprowadzono również porównanie PEMBR+PP vs. PEMBR.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania PEMBR+PP vs. PP odnaleziono badania bezpośrednie, natomiast dla porównania PEMBR+PP vs. PEMBR konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W podstawowym wariacie AE zastosowano użyteczności oszacowane na podstawie danych z uwzględnionego w AKL badania klinicznego KN189.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model 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, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla PEMBR + PP i PP modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badania KN189, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.”
- „W badaniu KN189 pacjenci po zakończeniu terapii PP w ramieniu komparatora stosowali terapię podtrzymującą pemetrekselem. Taki typ terapii nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych i w związku z tym w niniejszej analizie założono brak terapii podtrzymującej u tych pacjentów. Założenie to prowadzi do uwzględnienia wyższej efektywności PP niż będzie w rzeczywistości osiągnięta w warunkach polskich - stanowi zatem podejście konserwatywne.”
- „W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w ramieniu PEMBR + PP lub komparatorów. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. W praktyce liczba zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania terapii może być większa od ujętej w modelu.”
- „Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN189. W związku z charakterem badania wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN189 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy.”

- „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.”
- „Brak jest danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie w ramach kolejnej terapii. Wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu.”
- „Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.”
- „Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) 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.”
- „Przyjęto, że krzywa czasu trwania leczenia dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR będzie jednakowa z krzywą PFS. Krzywa ToT dla PEMBR z badania KN024 w okresie od 39. do 103. tygodnia jest znacznie wyżej niż krzywa PFS. W konsekwencji uwzględnienie krzywej wprost z badania (jak również krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera) prowadziłyby do zawyżenia kosztów PEMBR w monoterapii, gdyż zgodnie z programem lekowym B.6 terapia PEMBR może być kontynuowana jedynie do progresji choroby. Przyjęte założenie prowadzi do podobnego zawyżenia kosztów dla obydwu porównywanych interwencji w ramach porównania PEMBR + PP vs PEMBR.”
- „Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu (z uwzględnieniem wyników dla indywidualnych pacjentów). Uzyskane współczynniki HR nieznacznie odbiegają od współczynników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (uzyskanych na podstawie danych raportowanych w badaniach klinicznych). Różnica ta nie wpływa na wnioskowanie.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji dla porównania PEMBR+PP vs PP wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych dla ocenianej interwencji).

Dla porównania PEMBR+PP vs PEMBR w ramach przeprowadzonego w AKL porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej oraz wykazano takie różnice w bezpieczeństwie. Mając jednak na uwadze ograniczenia samego porównania pośredniego, jak i heterogeniczność zastosowanych badań (szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA), trudno jednoznacznie wskazać czy dla przedmiotowego porównania zastosowano prawidłową technikę analityczną.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu.

W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego, np. zakończenia leczenia pacjentów z powodu klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych lub nawracających w  $\geq 3$  stopnia czy pogorszenia jakości życia.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z brakiem długookresowych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej, konieczne było ekstrapolowanie dostępnych informacji na dłuższe okresy czasu. W związku z powyższym, wartości uwzględnionych w modelu parametrów skuteczności klinicznej zostały oszacowane na podstawie dopasowanych do dostępnych danych krzywych parametrycznych co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.

Uwzględnione w podstawowym wariacie AE wnioskodawcy wartości użyteczności zostały określone na podstawie danych z badania KN189, w którym tylko ~60% pacjentów pochodziło z Europy, w związku z czym mogą nie być reprezentatywne dla polskich pacjentów. Wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych niepublikowanych z badania KN189, które nie zostały udostępnione Agencji w związku z czym nie była możliwa ich weryfikacja.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie testowano wartości parametrów z badania klinicznego KEYNOTE-021G.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: „Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych”. Wnioskodawca wskazał, iż wszystkie błędy wykryte podczas walidacji zostały poprawione. Jednakże nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji wewnętrznej, w związku z czym analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 2 analizy ekonomiczne (Insigna 2018, NICE 2018), które zostały przeprowadzone na tym samym źródłowym modelu, co wykorzystany w AE wnioskodawcy (przed dostosowaniem modelu do warunków polskich).

- „w analizie NICE przy modelowaniu OS nie uwzględniono danych z bazy SEER; przeprowadzono modelowanie w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera (do 28 tygodnia), a następnie przeprowadzono ekstrapolację na 20-letni horyzont”,
- „w analizie NICE uwzględniono krzywe OS bez dostosowania do zmiany terapii w ramieniu PP (nie uwzględniono korekty dla cross-over),”
- „w analizie NICE uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu.”

W modelu AE wnioskodawcy w wariacie podstawowym wykorzystano dla oszacowania OS dane pochodzące z bazy danych SEER. W przypadku modelowania OS na podstawie krzywych dopasowanych do danych z badania KN189 prawdopodobieństwo śmierci pacjenta było w dłuższym horyzoncie czasowym [redacted] względem danych z SEER. Warianty AE z modelowaniem OS na podstawie krzywych Kaplana-Meiera przeprowadzono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wartości użyteczności „uzależnione od czasu do zgonu” z badania KN189 były testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości i ich uwzględnienie nie wpływało na wyniki AE wnioskodawcy. W wariacie podstawowym uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych bezpośrednich z badania KN189 (dane niepublikowane).

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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



## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że w populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych), populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych oraz w populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych, schemat PEMBR+PP w porównaniu z PP jest technologią [redacted]. W populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych, schemat PEMBR+PP w porównaniu z PP jest technologią [redacted].

W populacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych schemat PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR w monoterapii jest technologią [redacted].

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku dostępności długookresowych danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, w związku z czym konieczne było ich ekstrapolowanie.

Dodatkowe niepewności wiążą się z niską jakością przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy porównania pośredniego PEMBR+PP vs PEMBR (wysoka heterogeniczność włączonych badań m.in. dotycząca charakterystyki badanej populacji). Wpływają one na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej na ich podstawie analizy ekonomicznej dla porównania schematów PEMBR+PP vs PEMBR.

## 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 (AWB) wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym”, którzy spełniają kryteria określone we wnioskowanym programie lekowym.

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

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (począwszy od 1 stycznia 2020 roku).

W ABW wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Keytruda nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego. Przyjęto, że:

- wszyscy pacjenci z ekspresją PD-L1 < 50% będą stosować P-CTH,
- wszyscy pacjenci z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% będą stosować pembrolizumab w monoterapii.

Natomiast scenariusz nowy zakłada sytuację, w której lek Keytruda zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego i będzie stosowany u 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% oraz u 50% chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  50%. Pozostali z tej podgrupy będą przyjmować PEMBR w monoterapii.

Wyniki przeprowadzonej AWB przedstawiono dla populacji ogólnej oraz w podziale na subpopulacje:

- pacjenci z PD-L1 TPS < 1%,
- pacjenci z PD-L1 TPS 1-49% i
- pacjenci z PD-L1 TPS  $\geq$  50%.

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewne parametry, w tym minimalną i maksymalną liczbę pacjentów (opisane w tabeli 39 niniejszej AWA).

Założono, że pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy stanowią „dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie): IV stopień zaawansowania, brak mutacji w genie EGFR, brak rearanżacji genu ALK, brak rearanżacji genu ROS-1, brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów), określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:  $\geq$  50%, 1-49%, < 1%.” Liczebność populacji docelowej odpowiada w analizie wnioskodawcy liczebności populacji, w której lek Keytruda będzie stosowany w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, przy czym wnioskowaną technologię będzie stosowało 100% pacjentów z PD-L1 < 50% i 50% z PD-L1  $\geq$  50%.

W AWB wnioskodawcy, „w celu oszacowania liczebności pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy Pubmed (w tym Medline) oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL).” Uwzględniono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca z lat 1999-2016, a następnie dopasowano do nich trend liniowy i dokonano prognozy na lata 2017-2021 (uwzględnione wartości w AWB wnioskodawcy: I rok: 22 461, II rok: 22 608 osób). Następnie, na podstawie odnalezionych publikacji uwzględniono kolejne parametry:

- częstotliwość występowania NDRP (w analizie podstawowej uwzględniono najwyższy odsetek pacjentów wskazany w publikacjach (24 publikacje, patrz. tabela 27. AWB wnioskodawcy): 85%),
- odsetek pacjentów, u których stwierdza się IV stopień zaawansowania choroby („W analizie podstawowej przyjęto rozkład pacjentów ze względu na stadia I-III i IV z badania Ramlau 2017 obejmującego polskich pacjentów z NDRP. Badanie to prezentuje najwyższy odsetek pacjentów w stadium IV spośród wszystkich odnalezionych publikacji.”: 60,5%),
- odsetek pacjentów, u których następuje progresja ze stadium I-III do IV ((wykorzystano dane z publikacji o najliczniejszej próbie i uwzględniające pacjentów w stadium I-III (Sugimura 2007): 33,2%),
- częstotliwość występowania niepłaskonabłonkowego raka płuca (uwzględniono średni odsetek pacjentów z odnalezionych publikacji (Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013): 53,7%),
- odsetek pacjentów, u których wykonuje się testy na obecność mutacji EGFR (dane wnioskodawcy: 83%),
- odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanżacji ALK (średnia ważona z odnalezionych publikacji (McKay 2016, Schuette 2015, Abernethy 2017): 85,0%),
- odsetek pacjentów bez obecności rearanżacji ROS-1 (określono na podstawie średniej ważonej z odnalezionych badań (Dugay 2017, Marchetti 2017, Joshi 2019): 96,6%),
- odsetek pacjentów z NDRP kwalifikujących się do leczenia w I linii (określono na podstawie średniej ważonej z odnalezionych badań (Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017): 77,9%),
- stopień sprawności oceniany w skali ECOG 0-1 (określono na podstawie średniej ważonej z odnalezionych badań odnoszących się do stadiów IIIB/IV (Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016): 74,6%),
- odsetek pacjentów testowanych ze względu na stopień ekspresji PD-L1 (dane wnioskodawcy: 83%).

W analizie podstawowej uwzględniono rozkład pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 z publikacji Langer 2016 obejmującej pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (pacjenci z PD-L1 < 1%: 35,0%, PD-L1 1-49%: 35,0%, PD-L1 ≥ 50%: 30,0%).

W obliczeniach AWB wnioskodawcy krzywe dla przeżycia wolnego od progresji, przeżycia po progresji oraz czasu trwania leczenia zaczerpnięto z modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

W scenariuszu aktualnym „rozpowszechnienie schematów chemioterapii w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012. (...) Ponieważ w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015.” Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Dane wejściowe – rozpowszechnienie poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii, scenariusz istniejący**

Terapia	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%
PEMBR	0,0%	100,0%
PMX+CIS	16,1%	-
PMX+CRB	3,6%	-
GEM+CIS	8,0%	-
GEM+CRB	4,5%	-
DCT+CIS	2,3%	-
PAC+CIS	0,3%	-

Terapia	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%	Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%
DCT+CRB	0,0%	-
PAC+CRB	0,0%	-
WIN+CIS	40,2%	-
WIN+CRB	25,0%	-

PMX – pemetreksed; CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; GEM – gemcytabina; DCT – docetaksel; PAC – paklitaksel; WIN – winorelbina; PP – chemioterapia obejmująca pochodną platyny i pemetreksed

Dawkowanie pembrolizumabu określono w oparciu o ChPL, natomiast dawki leków składających się na chemioterapię oszacowano na podstawie wytycznych PTOK z 2013 r., „ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania”. W odniesieniu do karboplatyny uwzględniono dawkę określoną w oryginalnym modelu wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania, koszt badań genetycznych, koszt monitorowania leczenia i koszt po progresji, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty i założenia z nimi związane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). Szczegółowe zestawienie źródeł danych i wartości poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 2.13. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### Wyniki dla populacji ogólnej

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – populacja ogólna

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 483	2 499
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2 110*	2 124*

\* założono, iż wnioskowaną technologię będzie stosowało 100% pacjentów z PD-L1 < 50% i 50% z PD-L1 ≥ 50%.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – populacja ogólna

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* uwzględniają koszty PEMBR w monoterapii, czyli komparatora dla subpopulacji PD-L1 ≥ 50%.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego

### Wyniki dla subpopulacji pacjentów

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – z podziałem na subpopulacje

Populacja	Subpopulacja z PD-L1 TPS < 1%		Subpopulacja z PD-L1 TPS 1-49%		Subpopulacja z PD-L1 TPS ≥ 50%	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	869	875	869	875	745	750
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	869	875	869	875	372	375

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – z podziałem na subpopulacje

Kategoria kosztów	Subpopulacja z PD-L1 TPS < 1%				Subpopulacja z PD-L1 TPS 1-49%				Subpopulacja z PD-L1 TPS ≥ 50%			
	I rok		II rok		I rok		II rok		I rok		II rok	
<b>Scenariusz istniejący</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty pozostałe												
Koszty sumaryczne												
<b>Scenariusz nowy</b>												
Koszty wnioskowanego leku												
Koszty pozostałe												
Koszty sumaryczne												
<b>Koszty inkrementalne</b>												

Kategoria kosztów	Subpopulacja z PD-L1 TPS < 1%				Subpopulacja z PD-L1 TPS 1-49%				Subpopulacja z PD-L1 TPS ≥ 50%			
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* uwzględniają koszty PEMBR w monoterapii, czyli komparatora dla subpopulacji PD-L1 ≥ 50%.

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 wyniki AWB wnioskodawcy również wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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?	?	Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej odnoszących się m.in. do obecności mutacji EGFR, rearanżacji ALK i rearanżacji ROS-1. Ponadto, jako źródło danych dotyczących odsetków pacjentów poddawanych testowaniu na obecność mutacji EGFR oraz testowaniu ze względu na stopień ekspresji PD-L1 wskazano „dane wnioskodawcy” (jednakże parametry te były testowane w ramach analizy wrażliwości). Ponadto, nie wskazano czy „dane wnioskodawcy” pochodzą z niepublikowanych danych czy stanowią założenie. Wszystko to może wpływać na niepewność oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji oraz ustawy refundacyjnej, według której pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.
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?	?	W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z PD-L1 $\geq$ 50% stosuje PEMBR w monoterapii. Przyjęto, że wnioskowana technologia przejmie 50% rynku dotyczącego tej subpopulacji (50% pacjentów będzie stosowało PEMBR+PP, a 50%: PEMBR w monoterapii). W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne odsetki dotyczące stosowania PEMBR+PP i PEMBR w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 50% (PEMBR+PP: 0% i PEMBR: 100% oraz PEMBR+PP: 100% i PEMBR: 0%). Natomiast zgodnie z opinią eksperta, ankietowanego przez Agencję, w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 50% obecnie 50% pacjentów stosuje chemioterapię, 30%: PEMBR w monoterapii, a 20%: leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. W związku z powyższym, wyniki oparte o założenia dotyczące zmian w rynku leków w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 50% mogą charakteryzować się niepewnością. Nie jest wiadome rzeczywiste tempo nasycania rynku ocenianym lekiem.
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?	?	Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, <i>Pembrolizumab</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wskazano wariant minimalny i maksymalny.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

**Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 7. AWB wnioskodawcy):**

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”
- „Ze względu na brak odpowiednich polskich danych, część parametrów potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej została zaczerpnięta z odnalezionych publikacji zagranicznych.”
- „Odsetek pacjentów z progresją do stadium IV wśród pacjentów zdiagnozowanych w stadium I-III zaczerpnięto z badania Sugimura 2007, które obejmowało pacjentów poddanych całkowitej resekcji chirurgicznej. W praktyce klinicznej jednak nie wszyscy pacjenci w stadium I-III są kwalifikowani do leczenia operacyjnego. Pacjenci nieoperacyjni otrzymują leczenie radioterapią, radiochemioterapią lub chemioterapią. Ze względu na gorsze rokowania i wyższą śmiertelność w populacji pacjentów nieoperacyjnych, przypuszczalnie odsetek nawrotów do stadium IV w tej populacji jest niższy niż w badaniu Sugimura 2007, na co wskazują wyniki badania Chmielewska 2000. Wyznaczona w analizie liczebność pacjentów z progresją do stadium IV ze stadiów I-III jest zatem najprawdopodobniej zawyżona.”
- „Nawrót choroby po zastosowanym leczeniu może nastąpić zarówno w tym samym roku, co rozpoznanie raka płuca, jak i w kolejnych latach kalendarzowych. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów doświadczających progresji ze stadium I-III do IV na poszczególne lata po momencie diagnozy. Dlatego w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjenci z rozpoznaniem stadium I-III, u których nastąpi nawrót choroby, doświadczą progresji do stadium IV już w tym samym roku, w którym nastąpiło rozpoznanie NDRP.”
- „W scenariuszu nowym w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  ze względu na brak odpowiednich danych przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosować PEMBR+PP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR+PP, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze przy założeniu wartości w zakresie 0-100%.”
- „Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu P-CTH w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii CTH w II linii leczenia. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie badania włoskiego.”
- „Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.”
- „Badanie kliniczne KN189, z którego zaczerpnięto krzywe efektywności, uwzględniło stosowanie przez pacjentów terapii podtrzymującej PMX po zakończeniu PP. Terapia podtrzymująca PMX nie jest refundowana w Polsce, dlatego w ramieniu P-CTH nie uwzględniono możliwość stosowania PMX po zakończeniu podawania związków platyny. Możliwość taką uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Zastosowanie danych z badania KN189 w analizie stanowi podejście konserwatywne, ponieważ może prowadzić do zawyżenia efektywności w ramieniu P-CTH ze względu na prawdopodobnie dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą PMX w porównaniu z pacjentami, u których terapia podtrzymująca nie jest stosowana.”
- „Koszty niemedyceczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.”

**6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy**

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza oraz sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji stwierdzono, iż model nie umożliwia zaimplementowania innych liczebności populacji oraz zmian cen jednostkowych chemioterapii. Nie odnaleziono innych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki tejże analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie określić liczebności wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 3.3 niniejszej AWA). Z uzyskanych danych wynika, iż w 2018 r. terapię wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory dla wnioskowanej technologii stosowała mniejsza liczba pacjentów niż liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę. Natomiast prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) oszacował wyższą obecną liczebność chorych z wnioskowanym wskazaniem i liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce (patrz rozdz. 3.3 niniejszej AWA) niż wskazano w AWB wnioskodawcy (należy jednak zwrócić uwagę, iż są do oszacowania własne eksperta). Jednocześnie wskazał, że u chorych z ekspresją PD-L1 < 1% i pacjentów z PD-L1 ≥ 50% immunoterapia pembrolizumabem jest nieuzasadniona, natomiast stosowana będzie u 50% osób z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%. W związku z tym, populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana może być mniej liczna niż oszacowano w AWB wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy nie testowano alternatywnego rozpowszechnienia schematu PEMBR+PP w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%.

W AWB, do oszacowania liczebności populacji docelowej dla części parametrów przyjmowano najwyższe wartości tych parametrów występujące w odnalezionych publikacjach (np. dla częstości występowania NDRP), a dla innych uwzględniono wartości średnie (np. częstość występowania niepłaskonabłonkowego raka płuca), jednakże nie przedstawiono uzasadnienia takiego podejścia.

Wnioskodawca jako jedno z ograniczeń AWB wskazał uwzględnienie rozpowszechnienia terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu P-CTH w I linii leczenia z włoskiego badania, powołując się na nieodnalezienie polskich danych. W związku z powyższym, oraz brakiem przedstawienia opinii polskich ekspertów, wykorzystane dane mogą nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej.

W AWB wnioskodawcy założono, iż nie u wszystkich pacjentów będą przeprowadzane testy na obecność mutacji EGFR oraz na stopień ekspresji PD-L1. Natomiast zgodnie z wnioskowanym programem lekowym określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 i wykluczenie mutacji genu EGFR należą do kryteriów kwalifikacji. Ponadto, polskie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 u chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono testowanie 100% pacjentów na obecność mutacji EGFR i ekspresję PD-L1, przy czym należy podkreślić, że [redacted].

Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 27.06.2019 r.) zmianie uległy (zmniejszyły się) ceny niektórych produktów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy. W większości przypadków zmiany wynosiły kilka groszy i nie wpływały znacząco na wyniki analizy. Największej zmianie uległy ceny pemetreksedu – ich uwzględnienie wpływa na zmniejszenie oszacowanych kosztów dla NFZ o około 4%.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne, populacja ogólna

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>A1: Minimalny odsetek pacjentów z NDRP: 80,0%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>B1: Alternatywny odsetek pacjentów z NDRP w stadium IV: 44,0%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>C1: Alternatywny odsetek pacjentów z nawrotem choroby: 62,5%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>D1: Alternatywny odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca: 33,3%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>E1: Minimalny odsetek pacjentów bez obecności mutacji EGFR i rearanzacji ALK: 79,4%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>F1: Minimalny odsetek pacjentów leczonych w I linii: 71,4%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>G1: Minimalny odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1: 69,4%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>G2: Maksymalny odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1: 90,2%</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
H1: Wariant minimalny dot. testowania na obecność mutacji EGFR i ekspresję PD-L1: 47% (dla obu parametrów)				
H2: Wariant maksymalny dot. testowania na obecność mutacji EGFR i ekspresję PD-L1: 100% (dla obu parametrów)				
I1: Wariant minimalny dot. rozkładu pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1: TPS < 1%: 37,0%, 1-49%: 30,0%, ≥ 50%: 33,0%				
I2: Wariant maksymalny dot. rozkładu pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1: TPS < 1%: 39,2%, 1-49%: 37,6%, ≥ 50%: 23,2%				
J1: Wariant minimalny dot. rozpowszechnienia PEMBR w subpopulacji PD-L1 ≥ 50%: PEMBR+PP: 0%, PEMBR monoterapia: 100%				
J2: Wariant maksymalny dot. rozpowszechnienia PEMBR w subpopulacji PD-L1 ≥ 50%: PEMBR+PP: 100%, PEMBR monoterapia: 0%				
K1: Uwzględnienie wariantu analizy ekonomicznej, w którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie*				
K2: Uwzględnienie wariantu analizy ekonomicznej, w którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie*				
L1: Uwzględnienie terapii podtrzymującej PMX w ramieniu P-CTH				
M1: Alternatywny koszt podania dawki leków (podanie w trybie ambulatoryjnym)				

\* W ramach tego wariantu „uwzględniono alternatywne rozkłady kohorty w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości opracowanej w ramach analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych” (koszty inkrementalne).

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy [redacted], największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miał [redacted]

W AWB wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analiz wrażliwości dla subpopulacji pacjentów z uwzględnieniem ekspresji PD-L1. [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w każdej z rozpatrywanych perspektyw i [REDAKTOWANE], zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej, jak i rozpatrywanych subpopulacji. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny (PP) w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:  $\geq 50\%$ , 1-49%,  $< 1\%$ .”

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na nieprzedłużeniu decyzji refundacyjnych wygasających okresie od 28.02.2019 r. do 31.12.2019 r. dla części produktów obecnie refundowanych w ramach wykazu otwartego, które nie są finansowane w ramach programu 75+, a ich cena detaliczna jest niższa niż 40 zł.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy uwzględniono historyczne dane sprzedażowe NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań w okresie od października 2017 r. do września 2018 r. (zaczepnięte z serwisu IKAR Pro) oraz ceny i odpłatności pacjentów z obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. „W przypadku gdy uwzględniony w analizie racjonalizacyjnej produkt dostępny jest dla pacjentów w co najmniej 2 różnych typach odpłatności, w obliczeniach przyjmowano konserwatywnie odpłatność pacjenta, przy której koszt NFZ za opakowanie jest niższy.” Ostatecznie do oszacowań włączono 568 produktów leczniczych (lista tych leków znajduje się w modelu dołączonym do analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy – wygenerowane oszczędności

Zaproponowane rozwiązanie	Wygenerowane roczne oszczędności w I roku [PLN]	Wygenerowane roczne oszczędności w II roku [PLN]
Nieprzedłużenie decyzji refundacyjnej dla części z obecnie refundowanych leków na liście A, które nie są refundowane w ramach programu 75+ i których cena detaliczna jest niższa niż 40 PLN: 568 leków	██████████	██████████

Zastosowanie zaproponowanego rozwiązania

Należy jednak zauważyć, iż rozwiązanie to dotyczy produktów refundowanych w ramach budżetu aptecznego, natomiast wnioskowana technologia ma być finansowana w ramach puli przeznaczonej na finansowanie produktów objętych programami lekowymi.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie istniejącego programu dotyczącego leczenia NDRP. Zasadne byłoby połączenie programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” z obowiązującym programem B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019 r. w sprawie leków refundowanych) obejmującym pozostałe leki finansowane w NDRP. Wymaga to ujednoczenia zapisów obu programów.

Należy zaznaczyć, że w analizach wnioskodawcy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny z następującą po nich terapią podtrzymującą w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem. Natomiast w zaproponowanym programie lekowym w kryteriach kwalifikacji wymieniono tylko terapię inicjującą (pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny), dlatego zgodnie z przedstawionymi dowodami naukowymi proponuje się dodanie zapisów precyzujących zastosowanie podtrzymania w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem.

Jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza”. W związku z powyższym analitycy Agencji proponują dodanie oceny jakości życia również do zapisów kwalifikacji do programu oraz podczas monitorowania leczenia, a także sprecyzowanie narzędzia/skali oceny, aby uzyskać dane umożliwiające porównanie stanu pacjenta sprzed i w trakcie leczenia, a ostatecznie uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach badań przy kwalifikowaniu do leczenia w istniejącym programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” znajduje się oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej, czego w ocenianym programie lekowym nie zawarto. Ponadto według zapisów ocenianego programu lekowego badania w celu monitorowania skuteczności leczenia będzie można wykonywać częściej niż co 3 miesiące (wg zapisów istniejącego programu B.6.), bo co 9 tygodni (w ocenianym programie: co 9-12 tygodni).

W ocenianym programie w badaniach przy kwalifikowaniu do leczenia uwzględniono przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast w zapisach dotyczących kwalifikacji oraz wyłączenia z programu nie odniesienia do udziału kobiet w ciąży w programie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dostępnymi doniesieniami klinicznymi oraz ChPL Keytruda nie ma danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w ciąży, przy czym ChPL wskazuje, że leku nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga. W związku z powyższym proponuje się dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu.

Ekspert ankietowany przez Agencję (prof. Krzakowski) w ramach uwag do programu lekowego zgłosił wątpliwości co do kryteriów kwalifikacji w zakresie włączania pacjentów niezależnie od stopnia PD-L1. Zaznaczył, że „stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest nieuzasadnione u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  z uwagi na niewielką korzyść dodatkową (...) przy jednoczesnym bardzo znacznym zwiększeniu toksyczności i ryzyku nieukończenia leczenia.” Ponadto prof. Krzakowski wskazał również, że „program zakłada zakończenie leczenia jedynie w przypadku wystąpienia progresji choroby lub istotnej toksyczności, podczas gdy optymalna długość stosowania immunoterapii nie została ostatecznie ustalona (istnieją dane wskazujące na możliwość zakończenia leczenia u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją choroby).”

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. Ponadto wskazano na możliwość wystąpienia podczas leczenia pembrolizumabem ciężkich oraz zakończonych zgonem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, zapalenia nerek, endokrynopatii (zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności i nadczynności tarczycy) czy ciężkich reakcji skórnych. O ile w programie lekowym monitorowana jest funkcjonalność nerek, wątroby i tarczycy, to w przypadku pozostałych reakcji należałoby 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) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pembrolizumab, Keytruda, non-small cell lung cancer/carcinoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2019, HAS 2019, CADTH 2019), w tym 2 warunkowe i 1 negatywną (SMC 2019) dotyczące oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na istotne korzyści w ocenie skuteczności (w ocenie PFS, OS) w porównaniu z opieką standardową/chemioterapią. Warunki i ograniczenia pozytywnych rekomendacji dotyczyły głównie obniżenia ceny leku i maksymalnego czasu leczenia (2 lata z uwagi na dostępne dane kliniczne w momencie wydawanych rekomendacji). W rekomendacji negatywnej wskazano na niekorzystny stosunek kosztów do korzyści zdrowotnych terapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2019b</b> (Wielka Brytania)	Leczenie I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK	<u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b> pod warunkiem, że leczenie zostanie przerwane po 2 latach nieprzerwanego podawania leku lub wcześniej w przypadku progresji choroby oraz pod warunkiem, że firma dostarczy lek zgodnie z ustalonym porozumieniem handlowym. <u>Uzasadnienie:</u> Uznano że istniejące dowody są wystarczające, aby uznać skuteczność kliniczną ocenianej terapii. Wskazano, że pembrolizumab w skojarzeniu spełnia kryteria NICE jako terapii wydłużającej przeżycie w porównaniu z opieką standardową i chemioterapią, ale nie spełnia kryteriów w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem. Wskazano także, że ocena efektywności kosztowej jest niepewna (dowody na skuteczność kliniczną i kosztową dotyczyły maksymalnie 2 lat leczenia).
<b>HAS 2019</b> (Francja)		<u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Wskazano na wyższość skojarzenia pembrolizumabu nad chemioterapią w zakresie skuteczności (w ocenie PFS i OS). Terapia powinna być podawana jako leczenie I rzutu u pacjentów ze statusem sprawności wg ECOG 0 lub 1 i niezależnie od poziomu PD-L1. Podkreślono, że terapia skojarzona z pembrolizumabem ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do monoterapii pembrolizumabem, a dane dotyczące jakości życia pacjentów są bardzo ograniczone.
<b>CADTH 2019</b> (Kanada)		<u>Rekomendacja:</u> <b>pozytywna</b> pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii i uzyskania realnego do przyjęcia wpływu na budżet. <u>Uzasadnienie:</u> Poza powyższymi warunkami, pacjenci kwalifikowani do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu powinni mieć dobry status sprawności, a leczenie powinno być przerwane po 2 latach nieprzerwanego podawania leku lub wcześniej w przypadku progresji choroby. Wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu nad pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie (istotna statystycznie i klinicznie korzyści m.in. w zakresie PFS, OS, jakości życia i toksyczności terapii). Podkreślono, że cena leku jest wysoka a potencjalny wpływ na budżet może być niedoszacowany.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)		<p>Rekomendacja: <b>negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazano na korzyść kliniczną w postaci wydłużenia PFS i OS. Natomiast stosunek kosztów do korzyści zdrowotnych uznano za niesatysfakcjonujący, a przedstawioną przez firmę analizę ekonomiczną za niewystarczająco solidną, by uzyskać akceptację SMC.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS – Haute Autorite de Sante, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC – Scottish Medicines Consortium.

Ponadto, NCPE prowadzi aktualnie ocenę pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK. Wskazano, że należy przeprowadzić analizę HTA w celu pełnej oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu z aktualnym standardowym postępowaniem. Nie podano daty wydania rekomendacji [NCPE 2019]. W tym samym wskazaniu trwa również ponowna ocena (resubmission) w SMC [SMC 2019b]. Jako datę publikacji rekomendacji wskazano ostatni kwartał 2019 r.

AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) w związku z rekomendacjami NICE odstąpiło od oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK [AWMSG 2018].

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	100%	zgodnie z ChPL	■
Belgia	100%	zgodnie z ChPL	■
Bulgaria	100%	zgodnie z ChPL	■
Chorwacja	nierefundowany	nie dotyczy	■
Cypr	nierefundowany	nie dotyczy	■
Czechy	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Dania	nierefundowany	nie dotyczy	■
Estonia	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Finlandia	wg wniosku: refundowany wg załącznika do wniosku: nierefundowany	brak informacji	■
Francja	nierefundowany	nie dotyczy	■
Grecja	nierefundowany	nie dotyczy	■
Hiszpania	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Holandia	100%	zgodnie z ChPL	■
Irlandia	nierefundowany	nie dotyczy	■
Islandia	nierefundowany	nie dotyczy	■
Liechtenstein	wg wniosku: brak informacji o refundacji wg załącznika do wniosku: refundacja 100%	wg załącznika do wniosku: zgodnie z ChPL	■
Litwa	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Luksemburg	100%	zgodnie z ChPL	■
Łotwa	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Malta	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Niemcy	100%	zgodnie z ChPL	■
Norwegia	nierefundowany	nie dotyczy	■
Portugalia	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Rumunia	brak w obrocie	nie dotyczy	■
Słowacja	nierefundowany	nie dotyczy	■
Słowenia	nierefundowany	nie dotyczy	■
Szwajcaria	nierefundowany	nie dotyczy	■
Szwecja	wg wniosku: brak w obrocie wg załącznika do wniosku: refundowany 100%	wg załącznika do wniosku: zgodnie z ChPL	■
Węgry	nierefundowany	nie dotyczy	■
Wielka Brytania	100%	zgodnie z ChPL	■
Włochy	nierefundowany	nie dotyczy	■

W związku z rozbieżnościami jakie przedstawił wnioskodawca we wniosku refundacyjnym i załącznikach do niego, nie da się jednoznacznie wskazać w ilu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) lek Keytruda jest finansowany. Liczba ta może wahać się od 7 do 10 państw.

## 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 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. [redacted] oraz włączenie produktu do aktualnie istniejącej grupy limitowej 1143.0 – Pembrolizumab. Niniejsza technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana przez Agencję.

### Problem zdrowotny

Terminem raka płuca określa się raka tchawicy, oskrzeli i mięszu płucnego. Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się głównie na niedrobnokomórkowego (80-85% przypadków nowotworów płuc) i drobnokomórkowego raka płuc. Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono skojarzenie chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna, cisplatyna) z pemetreksesem oraz pembrolizumab w monoterapii. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych: karboplatyna i cisplatyna oraz pemetreksesem w ramach chemioterapii w rozpoznaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pembrolizumab w ramach programu lekowego w NDRP (u pacjentów z ekspresją PDL1  $\geq$  50%).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT porównujące PEMBR+PP vs PP w populacji pacjentów z NDRP bez mutacji w genie EGFR i rearanzacji w genie ALK, a także wśród wydzielonych z ww. populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1: <1%, 1-49% i  $\geq$ 50%. Wykonano także pośrednie porównanie PEMBR+PP z monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1  $\geq$ 50%. Uwzględniono również 1 badanie obserwacyjne oceniające PEMBR+PP w porównaniu do PP w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP.

W analizie wnioskodawcy między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w populacji całkowitej, jak i w wyodrębnionych podgrupach ze względu na ekspresję PD-L1, z wyjątkiem podgrupy PD-L1<1%, dla której nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu wolnym od progresji choroby. Między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano także istotną statystycznie poprawę w globalnej ocenie stanu zdrowia (w 21 tyg. terapii w porównaniu do wartości początkowych) w populacji ogólnej, a także zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w populacji całkowitej oraz w wyodrębnionych podgrupach ze względu na ekspresję PD-L1 (wyniki dla podgrupy PD-L1 1-49% były rozbieżne między badaniami: w KEYNOTE-021G nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi terapiami). Między porównywanymi technologiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności w populacji ogólnej. Dane dla jakości życia pochodzą z abstraktów.

Między PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR nie wykazano różnic istotnych statystycznie w czasie przeżycia całkowitego, czasie przeżycia wolnego od progresji choroby, czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności, uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz globalnej ocenie stanu zdrowia. Niniejsze wnioski pochodzą z porównania pośredniego, które charakteryzuje się ograniczeniami, w tym wykonano je na badaniach charakteryzujących się heterogenicznością.

Warto zauważyć, że w badaniach RCT stosowano kolejne linii leczenia przeciwnowotworowego (w tym *cross-over* i tylko w jednym z nich poinformowano o zastosowaniu wash-out), co może zaburzać uzyskane wyniki, szczególnie te dotyczące przeżycia całkowitego.

W badaniu retrospektywnym między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz większą częstość wystąpienia najlepszej odpowiedzi, czy kontroli choroby. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w obiektywnej

odpowiedzi na leczenie. Głównym ograniczeniem tego badania był krótki okres obserwacji i mała grupa badana, poza tym nie było ono w pełni zgodne z wnioskowaną populacją.

### Analiza bezpieczeństwa

Między PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania m.in. zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także biegunki, wysypki, niedoczynności i nadczynności tarczycy ogółem, czy zmęczenia ogółem i 1-2. stopnia ciężkości. Wyjątkiem była anemia ogółem lub w 1-2. stopniu, dla których po terapii PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano znamienne statystycznie mniejsze ryzyko występowania. Między PEMBR+PP w porównaniu z PP nie wykazano różnic znamienych statystycznie w występowaniu m.in.: zdarzeń niepożądanych ogółem, 3-5. stopnia ciężkości, czy prowadzących do zgonu.

Między PEMBR+PP w porównaniu do PEMBR wykazano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia ciężkości, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-5. stopnia ciężkości, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także nudności, wymiotów ogółem; anemii, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości ogółem i 3-5. stopnia ciężkości. Wyjątkiem były zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, dla których po terapii PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania.

Według ChPL Keytruda do bardzo częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: mielosupresja (neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia), żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha), skórne (wysypka, łysienie, świąd), neurologiczne (zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy), zaburzenia parametrów laboratoryjnych (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi), bóle (mięśniowo-szkieletowe, stawów), ogólne (zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka), a także zmniejszenie łaknienia, duszność, kaszel.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) była ocena opłacalności stosowania PEMBR+PP w terapii indukcyjnej, a następnie PEMBR+PMX w ramach terapii podtrzymującej w terapii dorosłych pacjentów z NDRP o typie niepłatkonablonkowym w IV stopniu zaawansowania, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1, z brakiem wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla PEMBR+PP w porównaniu z PP wyniósł:

- [redacted] w ogólnej populacji pacjentów (niezależnie od liczby komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1),
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1: <1%,
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1: 1-49%,
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  z obu analizowanych perspektyw.

Dodatkowo ICUR dla porównania PEMBR+PP z monoterapią PEMBR wyniósł [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  z obu perspektyw.

Wyniki AE wskazały, że oceniana technologia jest [redacted] z obu perspektyw, z wyjątkiem sytuacji, w której [redacted] dla porównania z PP w subpopulacji z ekspresją PD-L1: 1-49% komórek nowotworowych, kiedy to była [redacted].

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku dostępności długookresowych danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji, w związku z czym konieczne było ich ekstrapolowanie. Dodatkowe niepewności wiążą się z niską jakością przeprowadzonego w ramach AKL wnioskodawcy porównania pośredniego PEMBR+PP vs PEMBR, co rzutuje na wiarygodność przeprowadzonej na jego podstawie analizy ekonomicznej dla porównania PEMBR+PP vs PEMBR.



### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1, wyniki AWB wnioskodawcy

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

- dodanie zapisów precyzujących zastosowanie podtrzymania w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem;
- dodanie oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie oraz ewentualne określenie narzędzia/skali oceny;
- dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu (leku nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga).

W opinii eksperta ankietowanego przez Agencję:

- w zakresie kryteriów kwalifikacji wskazano, że „program zakłada leczenie wszystkich chorych niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1” do czego ekspert zgłosił zastrzeżenia wskazując m.in., że „stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest nieuzasadnione u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq$  50% z uwagi na niewielką korzyść dodatkową (...) przy jednoczesnym bardzo znacznym zwiększeniu toksyczności i ryzyku nieukończenia leczenia.”
- w zakresie czasu leczenia w programie ekspert zaznaczył, że „program zakłada zakończenie leczenia jedynie w przypadku wystąpienia progresji choroby lub istotnej toksyczności, podczas gdy optymalna długość stosowania immunoterapii nie została ostatecznie ustalona (...)”.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje odnoszące się do refundacji produktu Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK. 3 rekomendacje były pozytywne (2 warunkowo) głównie z uwagi na istotne korzyści w ocenie skuteczności w porównaniu z opieką standardową/chemioterapią. Warunki i ograniczenia pozytywnych rekomendacji dotyczyły obniżenia ceny leku i określenia maksymalnego czasu leczenia (2 lata). Rekomendacja negatywna opierała się na argumentach związanych z niekorzystnym stosunkiem kosztów do korzyści zdrowotnych ocenianej terapii.

**Uwagi dodatkowe**

Warto zauważyć, że ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że stosowanie immunoterapii z chemioterapią jest nieuzasadnione u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  (z uwagi na niewielką korzyść dodatkową), podobnie jak stosowanie immunoterapii w I linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1  $< 1\%$ .

## **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.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie wskazano czasu stosowania ocenianej terapii (bezterminowo czy z ograniczeniami) w opisanych wytycznych klinicznych,
- nie przedstawiono informacji o istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy, np. jakości życia.

Analiza kliniczna:

- wyszukiwania w bazach medycznych nie uzupełniono o konsultacje z ekspertami klinicznymi.

Analiza ekonomiczna:

- wyniki analizy ekonomicznej nie zostały przedstawione przejrzysto – odnaleziono błędy przy przedstawieniu wyników analizy probabilistycznej.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Afzal 2018 Afzal MZ., et al., A tertiary care cancer center experience with carboplatin and pemetrexed in combination with pembrolizumab in comparison with carboplatin and pemetrexed alone in non-squamous non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis* 2018;10(6):3575-3584
- Frederickson 2019 Frederickson AM., et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis, *Immunotherapy*, 4 February 2019
- Kim 2019 Kim R. and Hahn S. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Lung Cancer*, (no pagination): 11 May 2019.
- Melosky 2019 Melosky, B. et al., Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*, 2019; 24:1-14
- Rossi 2019 Rossi A. et al., PD-L1 for selecting non-small-cell lung cancer patients for first-line immunotherapy combination: A systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*, 11(10): 921-930.
- Wang 2019 Wang XJ., et al., First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: a pairwise and network meta-analysis, *Immunotherapy*, 25 January 2019
- Xu 2018a Xu X., et al., The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer. *Int. J. Cancer* 142(11):2344–2354.
- Xu 2018b Xu C., et al., Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis, *BMJ* 2018;363:k4226

### KEYNOTE-189

- Gandi 2018a Gandhi L. et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 2018;378:2078-92
- Hui 2018 Hui R., et al., Health-Related Quality of Life (HRQoL) with Pembrolizumab or Placebo + Pemetrexed + Platinum in Patients with Metastatic Non-Squamous NSCLC: Keynote-189, *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2018;14:47-49
- Garassino 2018 Garassino MC., et al., Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15\_suppl (May 20 2018) 9021-9021

### KEYNOTE-021G

- Langer 2016a Langer CJ., et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study, *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497–508
- Borghaei 2018 Borghaei H., et al., 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, 20 August 2018

### KEYNOTE-024

- Reck 2016a Reck M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, *NEJM*, October 9, 2016
- Brahmer 2017a Brahmer JR., et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2017; 18: 1600–09
- Reck 2019 Reck M., et al., Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater, *Journal of Clinical Oncology*, 2019, Volume 37, Issue 7
- EMA 2016 European Medicines Agency, Assessment report Keytruda, 15 December 2016, EMA/16441/2017

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2013 Alberta Health Services, Non-small cell lung cancer stage IV, Clinical Practice Guideline LU-004, ver. 6, November 2013
- ASCO 2016 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*. 2017 Oct 20;35(30):3484-3515
- AWMSG 2018 All Wales Medicines Strategy Group, pembrolizumab (Keytruda) Appraisal information, reference no. 3884, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3884> (dostęp: 08.08.2019)

CADTH 2019	Pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR Expert Review Committee (pERC) final recommendation, Dinale Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) Non-squamous Non-small cell-lung cancer (NSCLC), 2019
CSCO-ESMO 2018	Wu YL, et al., Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO–ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS, <i>Ann Oncol.</i> 2019 Feb 1;30(2):171-210
ESMO 2018	Planchard D, et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1; 29 (Supplement_4): iv192-iv237
HAS 2019	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, pembrolizumab, Keytruda 25 mg/ml, solution a diluer pour perfusion, Kaytruda 50 mg, poudre pour solution a diluer pour perfusion, 20.02.2019
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, ver. 4.2019 (April 29, 2019)
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics Pembrolizumab (Keytruda) 1L NSCLC with chemotherapy, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-1l-nsclc-with-chemotherapy/">http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-1l-nsclc-with-chemotherapy/</a> (dostęp: 08.08.2019)
NICE 2019	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 28.05.2019
NICE 2019b	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, 10 January 2019
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al., Cancer of the lung, pleura and mediastinum, <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15
SEOM 2018	Majem M, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), <i>Clin Transl Oncol.</i> 2019 Jan;21(1):3-17
SIGN 2014	SIGN 137, Management of lung cancer, A national clinical guideline, 2014
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda), SMC ID: SMC2127
SMC 2019b	Scottish Medicines Consortium, Medicines advice, pembrolizumab (Keytruda), SMC ID: SMC2207, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-resub-smc2207/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-resub-smc2207/</a> (dostęp: 08.08.2019)

#### Pozostałe publikacje

Abernethy 2017	Abernethy A.P., et al.: Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. <i>PLoS ONE</i> 2017; 12(6): e0178420.
Adamowicz 2017	Adamowicz K.: The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. <i>Nowotwory. Journal of Oncology</i> 2017; 67(1): 24–33.
ASCO 2015	Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Wakuda T, Ono A, Taira T, Naito T, Murakami H, Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. 2015 ASCO, Annual Meeting abstract e22118 ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org/record/111562/abstract">https://meetinglibrary.asco.org/record/111562/abstract</a> , dostęp: 09.08.2019)
AWA Keytruda OT.4351.40. 2017	Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, OT.4351.40.2017, 23.11.2017, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AWA/124_OT.4351.40.2017_Keytruda_NDRP_AWA_BIP_2017.11.23.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/AWA/124_OT.4351.40.2017_Keytruda_NDRP_AWA_BIP_2017.11.23.pdf</a>
Barni 2015	Barni S., et al.: 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. <i>Lung Cancer</i> 2015; 90(2): 234–242.
Carrato 2014	Carrato A., et al.: Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. <i>Curr Med Res Opin</i> 2014; 30(3): 447–461.
Castro 2017	Castro J. de, et al.: Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> 2017; 26(6)
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> 8(8):997–1003.



	Charakterystyka Produktu Leczniczego	Keytruda,	05/08/219
ChPL Keytruda	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf</a>		
Czyżykowski 2016	Czyżykowski R, et al.: A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2016; 20(5): 407–413.		
Dugay 2017	Dugay F., et al.: Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. <i>Oncotarget</i> 2017; 8(32): 53336–53351.		
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency <a href="https://www.ema.europa.eu/en">https://www.ema.europa.eu/en</a>		
FDA	Strona internetowa U.S. Food and Drug Administration <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a>		
Gridelli 2011	Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (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. <i>Lung Cancer</i> 74(3):462–468.		
Gridelli 2011	Gridelli C., et al.: 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. <i>Lung Cancer</i> 2011; 74(3): 462–468.		
Insigna 2018	Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. <i>J Med Econ</i> 21(12):1191–1205.		
Joshi 2019	Joshi A., et al.: ROS1 mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. <i>Ecancermedicalscience</i> 2019; 13:900.		
Kasprzyk 2015	Kasprzyk M., et al.: Completion pneumonectomy and chemoradiotherapy as treatment options in local recurrence of non-small-cell lung cancer. <i>Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2015; 12(1): 18–25.		
KRN 2018	<a href="http://onkologia.org.pl">http://onkologia.org.pl</a>		
Krzakowski 2019	Krzakowski M, Rak Płuca Rozpoznawanie i Leczenie Dzisiaj i Jutro, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, prezentacja 25.02.2019		
Lee 2018	Lee D.H., et al.: Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PIVOTAL observational study. <i>PLoS ONE</i> 2018; 13(8): e0202865.		
Marchetti 2017	Marchetti A., et al.: ROS1 Gene Fusion in Advanced Lung Cancer in Women: A Systematic Analysis, Review of the Literature, and Diagnostic Algorithm. <i>JCO Precision Oncology</i> 2017; (1): 1–9.		
McKay 2016	McKay C., et al.: Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clin Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.		
McLaughlin 2016	McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al., Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer, 2016, <i>JAMA Oncol</i> 2(1):46–54.		
NICE 2018	(2018) NICE. Single Technology Appraisal Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID1173]. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10182/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10182/documents/committee-papers</a> .		
Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r</a>		
Opoka 2013	Opoka L., et al.: Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 2013; 81(3): 214–220.		
Peters 2017	Peters B.J.M., et al.: Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. <i>Cancer Epidemiol</i> 2017; 51: 1–6.		
Ramlau 2017	Ramlau R., et al.: Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. <i>Oncol Lett</i> 2017; 14(5): 5611–5618.		
Reinmunth 2013	Reinmuth N., et al.: Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. <i>Respir Res</i> 2013; 14(1): 139.		

REK 3/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 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)”
REK 37/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
REK 81/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
Schnabel 2012	Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). Lung Cancer 78(3):263–269
Schnabel 2012	Schnabel P.A., et al.: Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). Lung Cancer 2012; 78(3): 263–269.
Schuetz 2015	Schuetz W., et al.: EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2015; 24(8): 1254–1261.
Socha 2013	Socha J., Kołodziejczyk M., Kępka L.: Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81(1): 30–39.
SRP 147/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
SRP 2/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 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 czerwca 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 czerwca 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)”
Sugimura 2007	Sugimura H., et al.: Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. Ann. Thorac. Surg. 2007; 83(2): 409–417; discussion 417-418.
Szczeklik 2018	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, 800-812.
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/pl">http://www.urpl.gov.pl/pl</a>
Zarządzenie Nr 102/2018/DGL	Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1022018dgl.6830.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1022018dgl.6830.html</a>
Zarządzenie Nr 56/2018/DGL	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl.6775.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl.6775.html</a>
Zarządzenie nr 87/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872018dsoz.6811.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872018dsoz.6811.html</a>
Zarządzenie Nr 98/2018/DGL	Zarządzenie NR 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <a href="http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-982018dgl.6825.html">http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-982018dgl.6825.html</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, [REDACTED], Kraków, 2018, wersja 1.0.

Tabela 43. Wykaz leków refundowanych we wskazaniach zawierających się we wnioskowanym

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
<b>Program lekowy: pembrolizumab</b>							
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	16094,79	16899,53	16899,53	0,00	bezpłatny
Keytruda, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05901549325003	8047,39	8449,76	8449,76	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: cisplatyna</b>							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	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	05909990958504	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	05909990838745	6,26	6,57	6,57	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: cyklofosfamid</b>							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: docetaxel</b>							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	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	05909990994564	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	05909990994601	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: doksorubicyna</b>							
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriablastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	15,66	16,44	16,44	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	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	05909990851386	6,70	7,04	7,04	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: epirubicyna</b>							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403	328,32	344,74	344,74	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24	0,00	bezpłatny

Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380	32,83	34,47	34,47	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: etopozyd</b>							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	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	05909991233303	60,37	63,39	63,39	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: gemcytabina</b>							
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	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	05909990976072	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	05909990976102	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: ifosfamid</b>							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny



Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: irinotekan</b>							
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: karboplatyna</b>							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	0,00	bezpłatny

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: lanreotyd</b>							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	05909991094416	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	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: metotreksat</b>							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	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	05909990333936	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: mitomycyna</b>							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	05909991273996	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.	05909991274016	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	05909990098217	106,92	112,27	77,11	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: oktreetyd</b>							

Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	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	05909990459711	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	05909990459612	2678,40	2812,32	2812,32	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	4017,60	4218,48	4218,48	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: paklitaksel</b>							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990874446	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	72,90	76,55	76,55	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	26,46	27,78	27,78	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	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	05909990840274	48,60	51,03	51,03	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	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	05909991037086	72,90	76,55	76,55	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: pemetreksed</b>							
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991253806	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny

Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991253820	2808,00	2948,40	2948,40	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991253813	1404,00	1474,20	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05055565724613	302,40	317,52	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	05055565724736	2376,00	2494,80	2494,80	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05055565724620	1512,00	1587,60	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991258573	556,20	584,01	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991258597	2781,00	2920,05	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991289393	378,00	396,90	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05909991289409	1944,00	2041,20	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902020241522	432,00	453,60	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05902020241539	2160,00	2268,00	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05907626706079	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	05907626706093	2808,00	2948,40	2948,40	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05907626706086	1890,00	1984,50	1474,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05909991270407	324,00	340,20	294,84	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991270414	1620,00	1701,00	1474,20	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: topotekan</b>							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	05909990643134	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	05909990643141	1458,00	1530,90	1530,90	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	70,20	73,71	73,71	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990924677	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny

Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	70,20	73,71	73,71	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	280,80	294,84	294,84	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: winkrystyna</b>							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
<b>Chemioterapia: winorelbina</b>							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	226,80	0,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	226,80	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	1134,00	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	0,00	bezpłatny
Vinore bine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Vinore bine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny