

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.34.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

ANETA MEŁA

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 11510 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



Data składania i podpis osoby składającej DKI

21.08.2019r. Aneta Mela

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

21.08.2019r. Aneta Mela

## z1.Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 4, Tabela 12, Rozdz. 8, Rozdz. 11</p> <p>Uwagi do programu lekowego</p>	<p><b>Podkreślenia wymaga fakt, że projekt wnioskowanego programu lekowego przeszedł pełną, formalno-prawną ścieżkę oceny i konsultacji w Ministerstwie Zdrowia. Co istotne, wszystkie uwagi ekspertów klinicznych zostały zaimplementowane do programu, zaskoczenie zatem budzi fakt obecności wielu uwag do – wszak już uzgodnionego – programu lekowego. Niemniej jednak poniżej odniesiono się do uwag ujętych w AWA.</b></p> <p><b><u>AWA:</u></b> „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.”</p> <p><b><u>Odp.</u></b> Stosowanie pochodnych platyny w ramach terapii NDRP I linii jest dokładnie opisane w wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2019, ESMO 2018), stosowanie tej substancji przez 4 (a maksymalnie 6) cykle jest powszechną praktyką kliniczną i tak będzie też stosowane w ramach wnioskowanego programu lekowego. Co oznacza, że po 4 (maks. 6) cyklach terapii PEMBR + CIS/CRB + PMX pacjent przejdzie na leczenie dwulekowe PEMBR + PMX, wg schematu ujętego w ChPL Keytruda (Rozdz. 5.1, str. 36), wytycznych ESMO 2018 i NCCN 2019, a także w publikacji do badania KEYNOTE-189 (Gandhi 2018).</p> <p><b>Zróżdła:</b> 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> (21.08.2019) PTOK 2019: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056; <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_2019_517.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_2019_517.pdf</a> ESMO 2018: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <i>Ann Oncol</i> (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 Authors: D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, M. Reck, P. E. Van Schil, M. D. Hellmann &amp; S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee KEYNOTE-189: Gandhi L et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer <i>N Engl J Med</i> 2018; 378:2078-2092 DOI: 10.1056/NEJMoa1801005</p> <p><b><u>AWA:</u></b> „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.”</p> <p><b><u>Odp.</u></b> Ww. zapis standardowo znajduje się w programach lekowych obejmujących choroby onkologiczne i nie wiąże się ze stosowaniem jednej, konkretnej skali – jak sam zapis wskazuje, jest to ocena lekarza. Zapisy we wnioskowanym programie lekowym odnośnie do oceny stanu sprawności pacjenta jak i jakości życia są zgodne z obowiązującym programem lekowym B.6. (Leczenie raka płuca).</p> <p><b><u>AWA:</u></b> „Ponadto według zapisów ocenianego programu lekowego badania w celu monitorowania skuteczności leczenia będzie można wykonywać częściej niż co 3</p>

miesiące (wg zapisów istniejącego programu B.6.), bo co 9 tygodni (w ocenianym programie: co 9-12 tygodni).”

**Odp.**

Zapis umożliwiający ocenę co 9 do 12 tygodni stanowi „bufor” uwzględniający rzeczywistą praktykę – pacjenci często dojeżdżają z odległych miejsc do ośrodków, w których są leczeni, zatem stosowanie bardzo sztywnego kryterium („co 3 miesiące”) oceny skuteczności terapii, w przypadku przesunięć (np. spowodowanych zdarzeniami losowymi) powodowałby wykluczenie pacjenta z programu z przyczyn formalno-administracyjnych, a nie klinicznych co powinno być wyłącznym kryterium wyłączenia.

**AWA:** „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.”

**Odp.**

Zgodnie z zapisami ChPL Keytruda (do której w obszarze dawkowania kieruje wnioskowany program lekowy), cytowanymi także w AWA („Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu”), zasadne jest pozostawienie testu ciążowego w sekcji badań przy kwalifikacji do programu.

W praktyce, przy kwalifikacji do programu lekowego, po ewentualnym uzyskaniu pozytywnego wyniku testu to do decyzji lekarza pozostawione jest czy pacjentka może otrzymać leczenie pembrolizumabem, czy nie. Nie istnieje zatem konieczność dodawania zapisów w kryteriach kwalifikacji/wyłączenia do wnioskowanego programu. Trzeba też dodać, że analizowana sytuacja będzie raczej zjawiskiem marginalnym.

Co istotne, omawiane zapisy we wnioskowanym programie lekowym są zgodne z obowiązującym programem lekowym B.6. (Leczenie raka płuca) – w sekcji badań przy kwalifikacji do leczenia, w pkt. 1. j) jest ujęty „test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym”, natomiast w kryteriach włączenia/wyłączenia do programu nie zawarto informacji o pacjentkach w ciąży.

**AWA:** „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).”

**Odp.**

Dawkowanie leku w programie lekowym kieruje wprost do ChPL Keytruda: „Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian wciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji”.

Zatem możliwość przerwania terapii u osób z odpowiedzią lub stabilizacją choroby na ten moment nie została ujęta w ChPL.

W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji i populacji nie oceniano określenia momentu zaprzestania terapii oraz oceniano przebiegu NDRP u pacjenta, u którego przerwano leczenie pembrolizumabem po uzyskaniu przez niego odpowiedzi lub ustabilizowania się choroby. Dawkowanie wnioskowanej interwencji powinno pozostać zgodne z zarejestrowanym.

**AWA:** „Ponadto wskazano na możliwość wystąpienia podczas leczenia pembrolizumabem ciężkich oraz zakończonych zgonem działań niepożądanych

	<p>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.”</p> <p><b>Odp.</b> Badania laboratoryjne nie są jedynymi narzędziami oceny stanu pacjenta, są one z definicji określane jako badania dodatkowe. W ramach wnioskowanego programu lekowego pacjent jest ściśle monitorowany i kontrolowany przez lekarza. Obejmuje to także ocenę podmiotową i przedmiotową chorego w czasie wizyt kontrolnych, co oznacza, że w toku realizacji leczenia z wnioskowanego programu lekowego obserwacja standardowo prowadzona przez lekarza pozwoli na identyfikację i odnotowanie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjenta.</p>
<p>Rozdz. 3.1.2.3 Od str. 14</p> <p>Zasadność stosowania interwencji w zależności od poziomu PD-L1 (podgrupy)</p>	<p><b>AWA:</b> „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 <math>\geq 50\%</math> 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 <math>&lt; 1\%</math> 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).” „Poza tym, u ponad 60% chorych w badaniu stwierdzono ekspresję PD-L1 <math>\geq 50\%</math> - 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%”.</p> <p><b>Odp.</b> <b>Wniosek o refundację ocenianej interwencji obejmuje całą populację rejestracyjną, tj. niezależnie od obecności oraz od poziomu ekspresji PD-L1 (<math>&lt;1\%</math>, 1–49%, <math>\geq 50\%</math>).</b> <b>Taka populacja została zarejestrowana w oparciu o wyniki głównego badania KEYNOTE-189, w którym wykazano przewagę wnioskowanej interwencji nad komparatorem w każdej z ww. podgrup.</b></p> <p>Trzeba pamiętać, że w grupie PD-L1 <math>\geq 50\%</math> znajdują się zarówno chorzy z ekspresją na poziomie 55%, jak i 95% – część osób będących w dobrym stanie sprawności, młodych, z relatywnie niską wartością PD-L1 kwalifikującą jednak do monoterapii pembrolizumabem powinna mieć możliwość w niektórych przypadkach wzmocnienia monoterapii pembrolizumabem i stosowania leczenia skojarzonego. Co więcej, zgodnie z opinią eksperta, aktualnie aż 50% osób z tej podgrupy nadal stosuje chemioterapię. Powinni oni mieć zatem możliwość zastosowania terapii skojarzonej.</p> <p>Natomiast w populacji PD-L1 1–49% monoterapia pembrolizumabem nie jest zarejestrowana, zatem nie jest możliwe rozważanie jej zastosowania wśród takich pacjentów. Pacjentom pozostaje aktualnie tylko możliwość stosowania chemioterapii.</p> <p>W wytycznych ESMO 2018 opisano wyniki badania KEYNOTE-189, wnioskując, że „pembrolizumab w kombinacji z pemetreksedem i CTH opartą na platynie powinien być rozważany jako standardowa opcja leczenia (I, A).” Zwrócono jednak uwagę na niepewny wynik PFS w subpopulacji PD-L1 <math>&lt;1\%</math>. Wątpliwość ta nie jest już aktualna, ponieważ w czerwcu 2019 roku opublikowano nowe wyniki badania KEYNOTE-189 dla prawie dwa razy dłuższego okresu obserwacji, w tym także dla podgrup wydzielonych ze względu na PD-L1. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie w każdej z analizowanych podgrup</p>

(Tabela 1, Tabela 2). Co więcej, przeprowadzona analiza w podgrupach dla OS i PFS wskazuje na brak interakcji pomiędzy grupami – co oznacza, że uzyskany efekt terapeutyczny jest spójny w każdej z podgrup wydzielonej w zależności od PD-L1.

Źródło Shirish M. Gadgeel et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9013); [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_265379.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html)

Sprostowania ponadto wymaga zapis odnoszący się do odsetka pacjentów z PD-L1  $\geq 50\%$  w badaniu KEYNOTE-189, których było nie 60%, a 33% (AKL „Wśród 63% pacjentów odnotowano ekspresję PD-L1 na poziomie co najmniej 1% komórek (TPS  $\geq 1\%$ ), w tym PD-L1 TPS 1–49% stwierdzono u 30% pacjentów, a PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  stwierdzono u 33% pacjentów włączonych do badania”).

**Tabela 1.**

Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Podgrupa	PEMBR + PP vs PP		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	bd	0,56 [0,45; 0,70]	x
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	0,52 [0,36; 0,74]	0,793
	PD-L1 TPS 1–49%	0,62 [0,42; 0,92]	
	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	0,59 [0,39; 0,88]	

Mediana OB: 18,7 mies. PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 tumour proportion score);

**Tabela 2.**

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP (KN-189)

Podgrupa	PEMBR + PP vs PP		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem	bd	0,48 [0,40; 0,58]	x
Status PD-L1	PD-L1 TPS <1%	0,64 [0,47; 0,89]	0,062
	PD-L1 TPS 1–49%	0,51 [0,36; 0,73]	
	PD-L1 TPS $\geq 50\%$	0,36 [0,26; 0,51]	

Mediana OB: 18,7 mies. PD-L1 TPS – odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (ang. PD-L1 tumour proportion score);

Źródło: Shirish M. Gadgeel et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9013); [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_265379.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html)

4.1.2.1  
Str. 40

**AWA:** „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.”

**Odp.**

Dodać jednak należy, że wymienione szczegółowe AE są typowe dla chemioterapii stosowanej w NDRP. A jak wskazał ekspert kliniczny w AWA, aktualnie 50% pacjentów (Tabela 10 AWA) z PD-L1  $\geq 50\%$  oraz aż 80% pacjentów

	<p>z PD-L1 &lt;50% stosuje chemioterapię. Co oznacza, że znaczny odsetek pacjentów stosuje aktualnie toksyczne leczenie (pochodna platyny + PMX), które – jak wskazują wyniki badania KEYNOTE-189 – nie wiąże się jednak z wysoką skutecznością.</p>																																																																																																																																																								
<p>Rozdz. 3.1.2.3, str. 15</p> <p>Okres obserwacji w KN-189</p>	<p><b><u>AWA:</u></b> „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.”</p> <p><b><u>Odp.</u></b></p> <p>W czerwcu 2019 roku opublikowano wyniki dla prawie dwa razy dłuższego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-189 (18,7 mies.), które potwierdzają wysoki efekt terapeutyczny wnioskowanej interwencji i utrzymywanie się korzyści klinicznych u pacjentów. Szczegółowe wyniki dla dłuższego okresu obserwacji przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4).</p> <p><b>Tabela 3.</b> Przeżycie całkowite (OS) dla porównania PEMBR + PP względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Mediana OB. [mies.]</th> <th colspan="2">PEMBR + PP</th> <th colspan="2">PP</th> <th colspan="2">PEMBR + PP vs PP</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mediana [95%CI]</th> <th>N</th> <th>Mediana [95%CI]</th> <th>HR [95%CI]</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Ogółem</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>410</td> <td>NR</td> <td>206</td> <td>11,3 mies. [8,7; 15,1]</td> <td><b>0,49 [0,38; 0,64]</b></td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>410</td> <td>22,0 mies. [19,5; 25,2]</td> <td>206</td> <td>10,7 mies. [8,7; 13,6]</td> <td><b>0,56 [0,45; 0,70]</b></td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>PD-L1 TPS ≥50%</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>132</td> <td>NR</td> <td>70</td> <td>10,0 mies. [7,5; NR]</td> <td><b>0,42 [0,26; 0,68]</b></td> <td>0,00012</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>132</td> <td>bd</td> <td>70</td> <td>bd</td> <td><b>0,59 [0,39; 0,88]</b></td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>PD-L1 TPS 1–49%</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>128</td> <td>NR</td> <td>58</td> <td>12,9 mies. [8,7; NR]</td> <td><b>0,55 [0,34; 0,90]</b></td> <td>0,00808</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>128</td> <td>bd</td> <td>58</td> <td>bd</td> <td><b>0,62 [0,42; 0,92]</b></td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>PD-L1 TPS &lt;1%</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>127</td> <td>15,2 mies. [3; NR]</td> <td>63</td> <td>12,0 mies. [7,0; NR]</td> <td><b>0,59 [0,38; 0,92]</b></td> <td>0,00951</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>127</td> <td>bd</td> <td>63</td> <td>bd</td> <td><b>0,52 [0,36; 0,74]</b></td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wartość p raportowana przez autorów badania. NR – nie osiągnięto</p> <p><b>Tabela 4.</b> Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów RECIST 1.1. dla porównania PEMBR + PP wg niezależnej, zaślepionej centralnej oceny radiologicznej względem PP u pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP w zależności od statusu ekspresji PD-L1 (KN-189)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Mediana OB. [mies.]</th> <th colspan="2">PEMBR + PP</th> <th colspan="2">PP</th> <th colspan="2">PEMBR + PP vs PP</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Mediana [95%CI]</th> <th>N</th> <th>Mediana [95%CI]</th> <th>HR [95%CI]</th> <th>Wartość p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Ogółem</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>410</td> <td>8,8 mies. [7,6; 9,2]</td> <td>206</td> <td>4,9 mies. [4,7; 5,5]</td> <td><b>0,52 [0,43; 0,64]</b></td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>410</td> <td>9,0 mies. [8,1; 9,9]</td> <td>206</td> <td>4,9 mies. [4,7; 5,5]</td> <td><b>0,48 [0,40; 0,58]</b></td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>PD-L1 TPS ≥50%</b></td> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>132</td> <td>9,4 mies. [9,0; 13,8]</td> <td>70</td> <td>4,7 [3,1; 6,0]</td> <td><b>0,36 [0,25; 0,52]</b></td> <td>&lt;0,00001</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>132</td> <td>bd</td> <td>70</td> <td>bd</td> <td><b>0,36 [0,26; 0,51]</b></td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*	<b>Ogółem</b>							10,5	410	NR	206	11,3 mies. [8,7; 15,1]	<b>0,49 [0,38; 0,64]</b>	<0,001	18,7	410	22,0 mies. [19,5; 25,2]	206	10,7 mies. [8,7; 13,6]	<b>0,56 [0,45; 0,70]</b>	bd	<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>							10,5	132	NR	70	10,0 mies. [7,5; NR]	<b>0,42 [0,26; 0,68]</b>	0,00012	18,7	132	bd	70	bd	<b>0,59 [0,39; 0,88]</b>	bd	<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>							10,5	128	NR	58	12,9 mies. [8,7; NR]	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>	0,00808	18,7	128	bd	58	bd	<b>0,62 [0,42; 0,92]</b>	bd	<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>							10,5	127	15,2 mies. [3; NR]	63	12,0 mies. [7,0; NR]	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	0,00951	18,7	127	bd	63	bd	<b>0,52 [0,36; 0,74]</b>	bd	Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*	<b>Ogółem</b>							10,5	410	8,8 mies. [7,6; 9,2]	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	<b>0,52 [0,43; 0,64]</b>	<0,001	18,7	410	9,0 mies. [8,1; 9,9]	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	<b>0,48 [0,40; 0,58]</b>	bd	<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>							10,5	132	9,4 mies. [9,0; 13,8]	70	4,7 [3,1; 6,0]	<b>0,36 [0,25; 0,52]</b>	<0,00001	18,7	132	bd	70	bd	<b>0,36 [0,26; 0,51]</b>	bd
Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP																																																																																																																																																				
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*																																																																																																																																																			
<b>Ogółem</b>																																																																																																																																																									
10,5	410	NR	206	11,3 mies. [8,7; 15,1]	<b>0,49 [0,38; 0,64]</b>	<0,001																																																																																																																																																			
18,7	410	22,0 mies. [19,5; 25,2]	206	10,7 mies. [8,7; 13,6]	<b>0,56 [0,45; 0,70]</b>	bd																																																																																																																																																			
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>																																																																																																																																																									
10,5	132	NR	70	10,0 mies. [7,5; NR]	<b>0,42 [0,26; 0,68]</b>	0,00012																																																																																																																																																			
18,7	132	bd	70	bd	<b>0,59 [0,39; 0,88]</b>	bd																																																																																																																																																			
<b>PD-L1 TPS 1–49%</b>																																																																																																																																																									
10,5	128	NR	58	12,9 mies. [8,7; NR]	<b>0,55 [0,34; 0,90]</b>	0,00808																																																																																																																																																			
18,7	128	bd	58	bd	<b>0,62 [0,42; 0,92]</b>	bd																																																																																																																																																			
<b>PD-L1 TPS &lt;1%</b>																																																																																																																																																									
10,5	127	15,2 mies. [3; NR]	63	12,0 mies. [7,0; NR]	<b>0,59 [0,38; 0,92]</b>	0,00951																																																																																																																																																			
18,7	127	bd	63	bd	<b>0,52 [0,36; 0,74]</b>	bd																																																																																																																																																			
Mediana OB. [mies.]	PEMBR + PP		PP		PEMBR + PP vs PP																																																																																																																																																				
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*																																																																																																																																																			
<b>Ogółem</b>																																																																																																																																																									
10,5	410	8,8 mies. [7,6; 9,2]	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	<b>0,52 [0,43; 0,64]</b>	<0,001																																																																																																																																																			
18,7	410	9,0 mies. [8,1; 9,9]	206	4,9 mies. [4,7; 5,5]	<b>0,48 [0,40; 0,58]</b>	bd																																																																																																																																																			
<b>PD-L1 TPS ≥50%</b>																																																																																																																																																									
10,5	132	9,4 mies. [9,0; 13,8]	70	4,7 [3,1; 6,0]	<b>0,36 [0,25; 0,52]</b>	<0,00001																																																																																																																																																			
18,7	132	bd	70	bd	<b>0,36 [0,26; 0,51]</b>	bd																																																																																																																																																			



	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="8">PD-L1 TPS 1–49%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10,5</td> <td>128</td> <td>9,0 mies. [7,1; 11,3]</td> <td>58</td> <td>4,9 mies. [4,7; 6,9]</td> <td>0,55 [0,37; 0,81]</td> <td colspan="2">0,00104</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>128</td> <td>bd</td> <td>58</td> <td>bd</td> <td>0,51 [0,36; 0,73]</td> <td colspan="2">bd</td> </tr> <tr> <th colspan="8">PD-L1 TPS &lt;1%</th> </tr> <tr> <td>10,5</td> <td>127</td> <td>6,1 mies. [4,9; 7,6]</td> <td>63</td> <td>5,1 mies. [4,5; 6,9]</td> <td>0,75 [0,53; 1,05]</td> <td colspan="2">0,04756</td> </tr> <tr> <td>18,7</td> <td>127</td> <td>bd</td> <td>63</td> <td>bd</td> <td>0,64 [0,47; 0,89]</td> <td colspan="2">bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wartość p raportowana przez autorów badania.</p>	PD-L1 TPS 1–49%								10,5	128	9,0 mies. [7,1; 11,3]	58	4,9 mies. [4,7; 6,9]	0,55 [0,37; 0,81]	0,00104		18,7	128	bd	58	bd	0,51 [0,36; 0,73]	bd		PD-L1 TPS <1%								10,5	127	6,1 mies. [4,9; 7,6]	63	5,1 mies. [4,5; 6,9]	0,75 [0,53; 1,05]	0,04756		18,7	127	bd	63	bd	0,64 [0,47; 0,89]	bd	
PD-L1 TPS 1–49%																																																	
10,5	128	9,0 mies. [7,1; 11,3]	58	4,9 mies. [4,7; 6,9]	0,55 [0,37; 0,81]	0,00104																																											
18,7	128	bd	58	bd	0,51 [0,36; 0,73]	bd																																											
PD-L1 TPS <1%																																																	
10,5	127	6,1 mies. [4,9; 7,6]	63	5,1 mies. [4,5; 6,9]	0,75 [0,53; 1,05]	0,04756																																											
18,7	127	bd	63	bd	0,64 [0,47; 0,89]	bd																																											
<p>Rozdz. 4.1.1., str. 24</p> <p>Oceniana interwencja (indukcja + podtrzymanie)</p>	<p><b>AWA:</b> „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 rearanżacji 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.”</p> <p><b>Odp.</b> W ChPL Keytruda w rozdziale 5.1 na stronie 36 przedstawiono szczegółowe dawkowanie w ramach badania KEYNOTE-0189, które stanowiło podstawę do zarejestrowania omawianej interwencji i populacji pacjentów. Ponadto wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się także do interwencji, a nie wyłącznie komparatora:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Europejskie ESMO 2018 (AWA „Pembrolizumab w kombinacji z pemetreksedem i CTH opartą na platynie powinien być rozważany jako standardowa opcja leczenia (I, A).” – trzeba dodać, że w treści wytycznych pojawia się zapis zalecający też kontynuację ww. terapii w postaci leczenia pembrolizumabem + pemetreksedem (ESMO 2018, Figure 2); Źródło grafiki: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 Authors: D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, M. Reck, P. E. Van Schil, M. D. Hellmann &amp; S. Peters, on behalf of the ESMO Guidelines Committee</li> <li>amerykańskie NCCN 2019 (AWA „w pierwszej linii: pembrolizumab (kategoria 1 dla PD-L1 ≥ 50%; kategoria 2B dla PD-L1: 1-49%) lub skojarzenie karboplatyny/cisplatyny z pemetreksedem i pembrolizumabem (kategoria 1); w podtrzymaniu pembrolizumab (jeśli uprzednio stosowany był w monoterapii) (kategoria 1) pembrolizumab z pemetreksedem (jeśli uprzednio stosowano pembrolizumab/karboplatynę/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatynę/pemetreksed) (kategoria 1).”).</li> </ul> <div data-bbox="1141 1220 1321 1496" style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Pembrolizumab/ pemetrexed and platinum-based ChT (4 cycles), followed by pembrolizumab/ pemetrexed [I, A; MCBS 4]</p> </div>																																																
<p>Rozdz. 4.1.3.2 Str. 30</p>	<p><b>AWA:</b> „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</p>																																																

<p>Stosowanie PMX w terapii podtrzymującej</p>	<p><i>polских wytycznych klinicznych PTOK 2019 także nie zaleca się do stosowania terapii podtrzymującej. W związku z czym warunki przeprowadzonego badania, nie odzwierciedlają polskiej praktyki klinicznej.</i></p> <p><b>Odp.</b> Podkreślenia jednak wymaga fakt, że leczenie podtrzymujące pemetrekse dem jest zalecane do stosowania w ramach wytycznych praktyki klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wytyczne europejskie ESMO 2018 zalecają stosowanie PMX w terapii podtrzymującej, a zalecenie ma najwyższą siłę i kategorię (I, A);</li> <li>• podobnie wytyczne hiszpańskie SEOM 2018: AWA „U pacjentów ze statusem sprawności 0-1, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami chemioterapii opartej na platynie i niezawierającej pemetreksedu powinno być rozważane podtrzymanie pemetrekse dem (I, B);”</li> <li>• oraz amerykańskie NCCN 2019: AWA „- w podtrzymaniu pembrolizumab (jeśli uprzednio stosowany był w monoterapii) (<i>kategoria 1</i>) pembrolizumab z pemetrekse dem (jeśli uprzednio stosowano pembrolizumab/karboplatynę/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatynę/pemetreksed) (<i>kategoria 1</i>).”</li> </ul> <p><b>AWA:</b> „Należy jednak mieć na uwadze, że polskie i szkockie wytyczne nie zalecają leczenia podtrzymującego.”</p> <p><b>Odp.</b> Wyjaśnienia wymagają kwestie związane z wytycznymi polskimi (PTOK 2019). W dokumencie tym nie ma zapisu, że „nie zaleca się leczenia podtrzymującego” – w sekcji z „Rekomendacjami” dla I linii leczenia NDRP nie odniesiono się do leczenia podtrzymującego pemetrekse dem. A brak takiej terapii w zapisach nie powinien być interpretowany jako „terapia niezalecana”.</p> <p>Z kolei opisane w AWA wytyczne szkockie zostały opublikowane 5 lat temu – w tym czasie opublikowano m.in. dwa przeglądy systematyczne, w których wykazano skuteczność stosowania omawianej terapii podtrzymującej pemetrekse dem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kulkarni S1, Vella ET2, Coakley N2, Cheng S3, Gregg R4, Ung YC3, Ellis PM5. J Thorac Oncol. 2016 Jul;11(7):989-1002. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.007. Epub 2016 Mar 21. The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review.</li> <li>2. Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, He W. PLoS One. 2016 Mar 8;11(3):e0149247. doi: 10.1371/journal.pone.0149247. eCollection 2016. Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.</li> </ol> <p>Należy dodatkowo zaznaczyć, że w związku z wątpliwościami odnośnie możliwości refundacji PMX w leczeniu podtrzymującym, w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet w ramach analiz wrażliwości rozważano wariant, w którym uwzględniono możliwość refundacji PMX w terapii podtrzymującej. W wariantcie takim wartość ICUR oraz wydatki inkrementalne płatnika publicznego są niższe niż w wariantcie podstawowym. Należy mieć na uwadze, że z perspektywy niektórych ośrodków wariant uwzględniający finansowanie terapii podtrzymującej PMX może stanowić scenariusz podstawowy.</p>
<p>Rozdz. 3.6, Str. 23, Tabela 11</p>	<p><b>AWA</b> „Według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na platynie, w tym w raku niepłaskonabłonkowym – z pemetrekse dem, natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> - monoterapii pemetreksedem.”</p> <p><b>Odp.</b> Doprecyzowania wymaga zapis w AWA komentujący wybór komparatorów: wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math> stosuje się pembrolizumab w monoterapii (a nie pemetreksed).</p>
<p>Rozdz. 4.1.2, Str. 26</p>	<p><b>AWA:</b> „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 przeszukanie baz informacji medycznych według polskich wytycznych HTA</p> <p><b>Odp.</b></p>

	<p>W AKL (rozdział 2.3.2, str. 16) przedstawiono następującą informację: „Korzystano z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• referencji odnalezionych doniesień naukowych”.</li> </ul>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 31</p> <p>Uwagi do badania Afzal 2018</p>	<p><b>AWA:</b> „Dużym ograniczeniem badania Afzal 2018 była mała liczba uczestników (N=54) oraz krótkie okresy obserwacji (...)” „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.”</p> <p><b>Odp.</b> Należy wspomnieć, że często w przypadku terapii innowacyjnych i niedawno zarejestrowanych brakuje badań efektywności rzeczywistej, co często jest wskazywane także w procesie oceny leku przez AOTMiT. W tym przypadku dużą wartością jest opublikowane w formie pełnotekstowej badanie Afzal 2018, w którym mimo, że włączano pacjentów bardziej obciążonych niż pacjenci z populacji docelowej (m.in. 13% pacjentów uprzednio leczonych systemowo, 13% w stanie sprawności ECOG 2–3), uzyskano bardzo dobre wyniki i wykazano znaczną przewagę wnioskowanej terapii.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 31</p>	<p><b>AWA:</b> „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).”</p> <p><b>Odp.</b> Analiza w podgrupach PD-L1 została przeprowadzona dla I-rzędowego punktu końcowego badania KEYNOTE-021G (ORR). Natomiast warto dodać, że w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-189 przedstawiono wyniki w podziale na podgrupy PD-L1 dla OS i PFS.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 31</p>	<p><b>AWA:</b> „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.”</p> <p><b>Odp.</b> Trzeba jednak zwrócić uwagę, że w każdym z badań istniała możliwość wycofania zgody przez pacjenta na udział w badaniu oraz możliwość zaprzestania terapii przez pacjenta uzasadniona decyzją lekarza. W pewien sposób oddaje to ww. przypadki.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 32</p>	<p><b>AWA:</b> „Nie wykonano także porównania dla wszystkich możliwych punktów końcowych, np. dotyczących zdarzeń niepożądanych.”</p> <p><b>Odp.</b> W toku prac nad AKL przeprowadzono ocenę możliwości porównania pośredniego PEMBR + PP vs PP w odniesieniu do dostępnych punktów końcowych, w tym zdarzeń niepożądanych. Wyniki możliwych do przeprowadzenia porównań przedstawiono w AKL.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 32</p>	<p><b>AWA:</b> „Nie dla wszystkich też punktów końcowych dostępne były wyniki dla ww. podgrupy, w takiej sytuacji wnioskodawca wykorzystywał wyniki dla populacji ogólnej, włączonej do badania.”</p> <p><b>Odp.</b> Trzeba jednak podkreślić, że dla najważniejszych punktów końcowych tj. OS i PFS porównanie pośrednie przeprowadzono w jednolitych podgrupach odpowiadających populacji wnioskowanej.</p>
<p>Rozdz. 4.1.4 Str. 32</p>	<p><b>AWA:</b> „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 pierwszorzędowym punktem końcowym).”</p> <p><b>Odp.</b> Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, „zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii</p>

	<p>medycznej. W niektórych przypadkach zakres ten może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, często jednak wymaga rozszerzenia. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych". Opierając się na ww. zaleceniach zdecydowano o poszerzeniu omawianej analizy bezpieczeństwa o badanie KEYNOTE-021G. Źródło: <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf</a> str. 27</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.1 Str. 36</p>	<p><b>AWA:</b> „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.”</p> <p><b>Odp.</b> Zwrócenia uwagi wymaga jednak fakt, że wartość HR w przeprowadzonym porównaniu dla OS i PFS jest niska i wskazuje na przewagę leczenia skojarzonego (HR dla OS = 0,75, HR dla PFS = 0,65).</p>
<p>Rozdz. 11, str. 72</p> <p>Cross-over w badaniach</p>	<p><b>AWA:</b> „Warto zauważyć, że w badaniach RCT stosowano kolejne linie 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.”</p> <p><b>AWA:</b> „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.”</p> <p><b>Odp.</b> Brak możliwości cross-over w chorobie tak źle rokującej, jaką jest zaawansowany rak płuca byłby wysoce nieetyczny – badania kliniczne w obszarze onkologii są nierozzerwalnie związane z dopuszczeniem takiej możliwości. Warto jednak podkreślić silny efekt terapeutyczny terapii pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią, gdzie mimo cross-over uzyskano wyniki na korzyść Keytrudy o istotności statystycznej jak i klinicznej.</p>
<p>Rozdz. 3.1.2.2, str. 14</p> <p>Kwestia ROS-1</p>	<p><b>AWA:</b> „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.”</p> <p><b>Odp.</b> Zawarty we wnioskowanym programie lekowym wymóg braku obecności rearanżacji ROS-1 u pacjenta z nowo zdiagnozowanym NDRP wynika z kilku kwestii obejmujących aktualne zalecenia praktyki klinicznej i sytuację refundacyjną w Polsce. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2019, ESMO 2018) zalecają by diagnostyka przed rozpoczęciem leczenia I linii obejmowała identyfikację mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK i ROS-1. Ponadto w wytycznych zaleca się, by nowo zdiagnozowany pacjent z NDRP z obecnością rearanżacji ROS-1 był leczony odpowiednią terapią celowaną, ukierunkowaną na działanie związane z obecnością rearanżacji ROS-1 – w Polsce taki pacjent ma refundowane leczenie kryzotynibem (aktualnie tylko w I linii terapii). Zasadne jest więc by przed kwalifikacją do leczenia pembrolizumabem sprawdzić, czy u pacjenta nie występują mutacje i rearanżacje genetyczne kwalifikujące go do odpowiedniego leczenia celowanego. Jednak w badaniu rejestracyjnym pembrolizumabu KEYNOTE-189 protokół nie przewidywał konieczności wykluczenia rearanżacji genu ROS-1. Ewentualna zmiana treści programu odnośnie do zapisów o ROS-1 może zostać zaproponowana w toku ustalania jego wersji finalnej na ostatnim etapie procesu refundacyjnego.</p>
<p>Str. 11–12, Tabela 3</p>	<p><b>AWA</b> „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]”</p>

	<p><b>Odp.</b> Oprócz ocen przedstawionych i opisanych w AWA należy dodać, że niedawno (sierpień 2019 roku) produkt leczniczy Keytruda uzyskał pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT we wskazaniach czerniak (leczenie adjuwantowe) oraz rak urotelialny. Źródła: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6105-zlecenie-121-2019">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6105-zlecenie-121-2019</a> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6083-zlecenie-111-2019">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6083-zlecenie-111-2019</a></p>
<p>Rozdz. 6.3.1, Str. 64</p>	<p><b>AWA</b> 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.</p> <p><b>Odp.</b> Wartości parametrów koniecznych do oszacowania liczebności populacji określono przy uwzględnieniu wartości średnich z odnalezionych badań, za wyjątkiem następujących parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca – ze względu na pojawiające się w tekstach odnalezionych 24 publikacji dwie wartości tego odsetka – 80% i 85%, przyjęto konserwatywnie wartość wyższą.</li> <li>• Odsetek pacjentów z NDRP w stadium I-III i IV – przyjęto dane z jednego odnalezionego badania, które obejmowało polskich pacjentów z NDRP.</li> <li>• Odsetek pacjentów z progresją choroby ze stadium I-III do IV – przyjęto dane z badania Sugimura 2007 ze względu na najliczniejszą próbę badanych pacjentów oraz uwzględnienie pacjentów tylko w stadium I-III. W pozostałych dwóch badaniach uwzględniono również pacjentów w stadium IV lub jedynie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płuca. Dane z badania Sugimura 2007 było zatem najbardziej odpowiednie do wyznaczenia odsetka pacjentów z progresją choroby ze stadium I-III do IV.</li> <li>• Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji EGFR oraz PD-L1 – Dostępne dane z analizy weryfikacyjnej dla erlotynibu z 2014 roku (47,05%) oraz z analizy weryfikacyjnej dla ozymertynibu z 2017 roku (60%) wskazują na trend wzrostowy odsetka pacjentów testowanych na obecność EGFR, dlatego w obliczeniach przyjęto wzrost tego odsetka o 23 punktów procentowych w porównaniu z rokiem 2017, tj. 83%.</li> </ul> <p>W każdym z powyższych przypadków przedstawiono uzasadnienie przyjęcia innego podejście do wyznaczenia wartości rozważanego parametru niż średnia z odnalezionych badań.</p>
<p>Rozdz. 3.3, str. 16, Tabela 7</p> <p>Rozdz. 6.3.1, Str. 64</p>	<p><b>AWA</b> 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).</p> <p><b>Odp.</b> Zgodnie z opinią prof. Macieja Krzakowskiego liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosić będzie 3000 osób, w tym liczba pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49% określona została na 1200 osób (40%). Liczba chorych w tej subpopulacji wskazana przez eksperta jest wyższa niż wyznaczona w analizie wpływu na budżet (869 – 35% z 2 483 w 2020 roku). Należy jednak zauważyć, że rozkład pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP został zaczerpnięty z wiarygodnych danych literaturowych, a rozrzut pomiędzy odsetkami pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49% w odnalezionych badaniach jest niewielki (30,0%-37,6%). Ponadto ekspert wskazał odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w tej subpopulacji na poziomie 50%, co przekłada się na roczną liczbę 600 osób stosujących PEMBR + PP. W</p>

	<p>przedłożonej analizie wpływu na budżet przyjęto natomiast, że 100% pacjentów z subpopulacji z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49% będzie stosować PEMBR+PP, co przekłada się na 869 pacjentów w 2020 roku. Oszacowana wartość jest wyższa niż ta wskazana przez eksperta, w tym kontekście wyniki przedłożonej analizy wpływu na budżet dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 na poziomie 1-49% można uznać za konserwatywne.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, Str. 63</p>	<p><b>AWA</b> 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.</p> <p><b>Odp.</b> Model umożliwia zaimplementowanie innych liczebności populacji niż rozważane w złożonej analizie wpływu na budżet poprzez wybranie z listy rozwijanej w komórce C19 na zakładce <i>Settings</i> zamiast <i>'Based on epidemiological data'</i> opcji <i>'User value'</i>. Po wybraniu takiej opcji komórki z liczebnością populacji docelowej oraz subpopulacji ze względu na ekspresję PD-L1 stają się edytowalne.</p> <p>Ponadto Wnioskodawca w odpowiedzi na uwagi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (znak pisma: PLR.4600.4589.2018.18.AM), jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, dostarczył wersję modelu, w której umożliwiono zaimplementowanie dowolnego rozkładu pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## 1. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.