



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda
(pembrolizumab) w ramach programu lekowego:**

„Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka
płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem
w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.66/2019

Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
[redacted]	[redacted]
AJCC	system oceny stopnia zaawansowania opracowany przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych
ATEZ	atezolizumab
AUC	pole powierzchni pod krzywą stężenia od czasu
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd	brak danych
[redacted]	[redacted]
BSC	najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CIS	cisplatyna
CP	karboplatyna + paklitaksel
CnP	karboplatyna + nab-paklitaksel
CR	odpowiedź całkowita
CRB	karboplatyna
CSCO	<i>Chinese Society of Clinical Oncology</i>
CTCAE	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH/CHT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
DCT	docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)

EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EORTC QLQ-LC-13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss (The Federal Joint Committee)</i>
GEM	gemcytabina
HR	iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
ICON	<i>Indian Cooperative Oncology Network</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
IMAE	zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care)</i>
ISMPO	<i>Indian Society of Medical & Pediatric Oncology</i>
iv./i.v.	podanie dożylnie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KN-042/KN042	badanie KEYNOTE-042
KN-407/KN407	badanie KEYNOTE-407
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCCA	Lung Cancer Consortium Asia
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MOS	<i>Molecular Oncology Society</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NE	nie do oszacowania (<i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (<i>not reached</i>)
ORR	współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie

OS	przeżycie całkowite
PAC	paklitaksel
P-CTH	schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PEMBR	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji
PMX	pemetreksed
PR	odpowiedź częściowa
PSM	<i>Partitioned Survival Model</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyk (<i>risk difference</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk, risk ratio</i>)
RWD	badania efektywności rzeczywistej (<i>real-world data</i>)
SCC	rak płaskonabłonkowy (<i>squamous cell carcinoma</i>)
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica (Spanish Society of Medical Oncology)</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
T3	trójiodotyronina
T4	tyroksyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TMB	<i>Tumor Mutational Burden</i>
Tot	czas trwania leczenia (<i>time on treatment</i>)
TPS	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1
TSH	tyreotropina
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
Ustawa o refundacji	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.)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	winorelbina
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne Agencji	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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.11.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.969.2019.12.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (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 14.11.2019, znak PLR.4600.969.2019.12.PB (data wpływu do AOTMiT 14.11.2019), 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.

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 6.12.2019 r. znak OT.4331.66.2019.KP.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126.
Kod ATC	L01XC18 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne: pembrolizumab)
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”
Dawkowanie	<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. początkowe 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>
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

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.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2015 r. (rejestracja centralna) 11.03.2019 r. (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych)
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Do stosowania w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych; - u osób dorosłych w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji; - w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej; - w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną; - 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; - w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; - w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10; - w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <p>Do stosowania w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; - z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<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>

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem, w I linii leczenia NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, nie był przedmiotem oceny Agencji. W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje dotyczące oceny pembrolizumabu w monoterapii i w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu NDRP.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126,</p> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p>W uzasadnieniu stanowiska głównie wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu z aktualnie refundowanymi terapiami oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r.</p>	<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 (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49% była pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <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 (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 ≥ 50% była negatywna.</p> <p>W uzasadnieniu wskazano na wykazaną w AKL przewagę kliniczną ocenianej terapii względem komparatora w subpopulacjach PD-L1<1% i PD-L1 1-49%, oraz brak przewagi klinicznej względem komparatora w subpopulacji PD-L1 ≥ 50%.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</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 negatywna.</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>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>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.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była pozytywna pod warunkiem 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>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne 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 uznała za zasadne 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>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.</p>	<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 negatywna.</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	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1143.0 pembrolizumab

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne (cytoblok) niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym; 1.2. określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących poziomów: <ul style="list-style-type: none"> – $\geq 50\%$ – 1-49% – $< 1\%$ 1.3. niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania; 1.4. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV; 1.5. 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; 1.6. 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; 1.7. wiek powyżej 18. roku życia; 1.8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 1.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 1.10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 1.11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających substancje: pembrolizumab, paklitaksel i karboplatyna; 1.12. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);

	<p>1.13. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, paklitakselu i karboplatyny określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>1.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zasadami terapii określonymi w punkcie 2.1.; <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3. <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym; b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym; 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; d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5 krotności wartości stwierdzanej przed leczeniem; e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów aktualnej skali RECIST; 3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 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. (ang. <i>common terminology criteria for adverse events – version 4.03.</i>); 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 toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.); 3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; 3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 2.1.; 3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).
<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych.</p>
<p>Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia klirensu kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie T3, T4 i TSH; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) elektrokardiografia (EKG); 11) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 12) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) oznaczenie T3, T4 i TSH ; 8) EKG. <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych.</p>
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów aktualnej skali RECIST w zależności od sytuacji klinicznej. <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 pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”.

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, [REDACTED].

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „Nie mogę wskazać”;
- Prof. dr hab. N. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie: „Terapia skojarzona z udziałem chemioterapii i pembrolizumabu niesie ryzyko nowego rodzaju powikłań, z którymi większość polskich lekarzy nie miało jeszcze do czynienia. W przypadku takiej terapii nakłada się ryzyko wystąpienia toksyczności chemioterapii i immunoterapii, które mają zupełnie inny charakter. Leczenie tego rodzaju powikłań wymaga dużego doświadczenia i powinno być prowadzone w renomowanych ośrodkach onkologicznych.

Rejestracja pembrolizumabu z chemioterapią opartą na wynikach badania KETNOTE 407 przewiduje stosowanie 4 cykli schematu chemioterapii zawierającego karboplatynę i paklitaksel (z premedykacją) lub nab-paklitaksel. Chemioterapię stosuje się w 1 dniu cyklu, a nab-paklitaksel dodatkowo także 8 i 15 dnia cyklu. W Polsce dotychczas w 1. Linii leczenia zazwyczaj stosowana była cisplatyna, a nie karboplatyna (jako bardziej skuteczna). Ponadto nab-paklitaksel w leczeniu chorych na raka płaskonabłonkowego płuca w Polsce praktycznie nie był stosowany. Ponadto w nielicznych przypadkach pogłębiającej się i istotnej remisji chemioterapia jest przedłużana u naszych chorych do 6 cykli”.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji eksperci wskazali:

- Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „Poprawienie sytuacji jest zależne od zwiększenia dostępności wykonywania oznaczeń stanu PD-L1 oraz większej koncentracji leczenia w ośrodkach zapewniających kompleksowe postępowanie”;
- Prof. dr hab. N. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie: „Objęcie refundacją chemioterapii w połączeniu z pembrolizumabem w znaczący sposób poprawiłoby rokowanie u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na <50% komórek nowotworowych (75% chorych z tym typem nowotworu). Horzy ci mogli liczyć na zastosowanie u nich tylko chemioterapii (...). W przypadku zastosowania pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią mediana przeżycia całkowitego zwiększa się u nich do ponad 15 miesięcy, a odpowiedź na leczenie występuje u ponad 60% chorych. Redukcja ryzyka zgonu dzięki zastosowaniu terapii

skojarzonej wynosi 21% w grupie chorych bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i 41% w grupie chorych z ekspresją PD-L1 na 1-49% komórek nowotworowych. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii nie zwiększa odsetka chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi (około 70% pacjentów).

W przypadku chorych na raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych chemioterapia w połączeniu z pembrolizumabem wykazuje także znacznie wyższą skuteczność niż sama chemioterapia. Mediana przeżycia całkowitego w chorych leczonych terapią skojarzoną w tym przypadku nie została osiągnięta, a redukcja ryzyka zgonu wyniosła 21%. Pamiętaj jednak należy, że dla tej grupy chorych istnieje alternatywna terapia – monoterapia pembrolizumabem. Brak jest bezpośrednich danych porównujących skuteczność monoterapii pembrolizumabem i terapii skojarzonej z udziałem chemioterapii i pembrolizumabu. Także pośrednie porównanie wyników badań klinicznych nie jest możliwe z uwagi na fakt, że obserwacje w badaniu KEYNOTE 024 są znacznie dłuższe niż w badaniu KEYNOTE 407 oraz w badaniu KEYNOTE 024 odsetek chorych na raka płaskonabłonkowego był niski. Jednak na podstawie wyników badań KEYNOTE 024 i KEYNOTE 407 można stwierdzić, że monoterapia pembrolizumabem jest opcją bezpieczniejszą niż terapia skojarzona (25% vs 70% chorych z poważną toksycznością terapii)".

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 ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~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
mężczyźni	14 466	44,4	16 177	48,5
kobiety	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 (stoper 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 ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 7. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Oceniana populacja	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
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia, z ekspresją PD-L1 ogółem, kwalifikujący się do I linii leczenia, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia/wyłączenia określone w ocenianym programie lekowym	Obecna liczba jest w przybliżeniu równa zachorowalności (szczegółowe informacje na temat chorobowości należy sprawdzić w KRN)	2500	1200	Oszacowanie własne
• z ekspresją PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$		600	300	
• z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%		1000	500	
• z ekspresją PD-L1 w zakresie $<1\%$		900	400	
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk,* Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie				
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia, z ekspresją PD-L1 ogółem, kwalifikujący się do I linii leczenia, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia/wyłączenia określone w ocenianym programie lekowym	3100	2000	80%	KRS, szacunki własne, Bożyk A, et al. Pneumonol. Alergol. Pol. 2018. 86 suppl: 4. XII Konferencja Polskiej grupy Raka Płuca; Krawczyk P et al. Kardiochir Torakochir Pol. 2019; 16 suppl: 41-42. XIII Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca; Paz-Ares et al. N Eng J Med. 2018; 379(21): 2040-2051
z ekspresją PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$	775	750	10%	
z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%	1240	1250	90%	
z ekspresją PD-L1 w zakresie $<1\%$	1085	110	90%	

*wskazane przez eksperta dane dla „Obecna liczba chorych w Polsce” dotyczyły wartości miesięcznych i zostały przez analityka Agencji przeliczone na roczne.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym 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.
dorośli (≥18 lat) pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wraz z rozszerzeniami, którzy byli leczeni terapią:		
skojarzoną: opartą na cisplatynie lub karboplatynie	15 115	14 433
skojarzoną: pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna	17	1 547
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 ≥50%	-	227

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Agencji w dniu 30.12.2019 r. przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (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 10 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 diagnostyki nowotworów płuc.</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).</p> <p>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>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia I linii NDRP w stopniu IV.</u></p> <p>U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</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>PTOK 2019 (Polska)</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 można rozważyć 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> <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>ESMO 2018 (Europa) CSCO-ESMO¹ 2018 (Europa i Azja)</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 \geq 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"> • 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). • Chemioterapia oparta na platynie powinna być rozważana u wszystkich pacjentów, którzy nie mają do niej przeciwwskazań (I, A). • 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). • 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). • Kombinacja chemioterapii opartej na platynie z inhibitorem 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 <50%. • Niwolumab z ipilimumabem jest opcją leczenia dla pacjentów z dużym obciążeniem nowotworu mutacjami (TMB, ang. Tumor Mutational Burden) (I, A). <p><u>Leczenie I linii płaskonabłonkowego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia oparta na platynie (dwuterapia) z zastosowanym lekiem cytotoksycznym 3 generacji (gemcytabina, winorelbina, taksan) jest zalecana u pacjentów na zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP bez poważnych chorób towarzyszących i statusem sprawności 0-2 (I, A). • .Terapia skojarzona necitumumabu z cisplatyną/gemcytabina nie jest zalecana w Europie jako standardowa terapia u pacjentów na zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP, i należy ją stosować ze szczególną ostrożnością (I, C).

<p>ESMO 2018 (Europa) CSCO-ESMO¹ 2018 (Europa i Azja)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia skojarzona pembrolizumab i karboplatyna z paklitakselem/ nab-paklitakselem jest zalecana u pacjentów na przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP (I, A). • Terapia skojarzona atezolizumab i karboplatyna z nab-paklitakselem jest jedną z opcji leczenia u pacjentów na przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP (I, B). • Inne terapie skojarzone składające się z chemioterapii opartej na platynie i inhibitora PD-L1 wykazują wyższą skuteczność niż sama chemioterapia oparta na platynie. W przypadku braku przeciwwskazań do stosowania inhibitora PD-L1 oraz dostępności tego typu leczenia powinno być ono stosowane u pacjentów ze statusem sprawności 0-1 i poziomem ekspresji PD-L1 <50%. • Terapia skojarzona nivolumabu i ipilimumabu jest opcją leczenia pacjentów na przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP z wysokim stopniem mutacji nowotworu (ang. <i>tumour mutation burden</i>) <p><u>Terapia podtrzymująca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymanie CTH powinno być proponowane wyłącznie pacjentom ze statusem sprawności 0-1 po zastosowaniu I linii chemioterapii. Decyzja o podtrzymaniu powinna uwzględniać histologię, odpowiedź na schematy CTH opartej na platynie oraz toksyczność uprzednio prowadzonej terapii, status sprawności i preferencje pacjenta. • Terapia podtrzymująca pemetrekselem powinna być rozważana u pacjentów, u których uzyskano kontrolę czterema cyklami skojarzenia cysplatyny i pemetreksedu (I, A). • Terapia podtrzymująca gemcytabiną jest opcją u pacjentów leczonych czterema cyklami cysplatyny i gemcytabiny (I, C). <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>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Poniższe wytyczne dotyczą płaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIB - IV.</u></p> <p><u>Pacjenci o statusie PD-L1 \geq 50% i bez mutacji w genach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu początkowym stosuje się pembrolizumab. • W przypadku wystąpienia progresji po pembrolizumabie stosuje się gemcytabinę lub vinorelbinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. • W przypadku wystąpienia progresji po chemioterapii I linii, należy podać docetaksel w monoterapii. <p><u>Pacjenci o statusie PD-L1 < 50% i bez mutacji w genach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu początkowym stosuje się gemcytabinę lub vinorelbinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. • W przypadku wystąpienia progresji po chemioterapii I linii, należy rozważyć podanie: atezolizumabu, nivolumabu i pembrolizumabu, lub podać docetaksel w monoterapii. <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>
<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p><u>Leczenie I linii NDRP bez mutacji genowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • U pacjentów w IV stopniu i statusem sprawności 0-1, z niską (< 50%) lub nieznaną ekspresją PD-L1 powinno się rozważyć chemioterapię opartą na platynie (dwuterapię) (I, A). • W chemioterapii wielolekowej, karboplatyna może być rekomendowana w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny (I, B). • Schematy zawierające platynę wykazują wyższą skuteczność w porównaniu do schematów bez platyny (I, A). • Wykazano istotne korzyści kliniczne w zastosowaniu immunoterapii z chemioterapią opartą na platynie niezależnie od statusu PD-L1 (I, A-I, B).

<p>SEOM 2018 (Hiszpania)</p>	<p><u>Leczenie płaskonabłonkowego NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze statusem sprawności 0-1, bez poważnych chorób współwystępujących oraz z nieznanym lub niskim poziomem ekspresji PD-L1 (< 50%), mogą być zastosowane dwuterapie oparte na platynie w połączeniu z lekami trzeciej generacji (gemcytabina, vinorelbina, taksan) (I, A). Różne kombinacje wykazały podobną skuteczność. • Zaleca się podanie 4 cykli terapii, w wybranych przypadkach do 6 cykli terapii (I, A). • Przy wyborze schematu chemioterapii należy wziąć pod uwagę spodziewana toksyczność terapii. W badaniu III fazy schemat lekowy karboplatyna z nab-paklitakselem wykazał względem schematu karboplatyna z paklitakselem, wyższą skuteczność i mniejszą neurotoksyczność (I, B). • Aktualnie, w 2 badaniach RCT III fazy wykazano, iż dodanie immunoterapii (atezolizumabu lub pembrolizumabu) do stadardowej chemioterapii I linii zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP (karboplatyna z paklitakselem lub nab- paklitakselem), skutkuje wydłużeniem PFS (dla atezolizumabu) (I, B), lub wydłużeniem OS i PFS (dla pembrolizumabu) (I, A), niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Należy zwrócić uwagę, iż w momencie publikacji niniejszych rekomendacji powyższe schematy leczenia nie były zarejestrowane w EMA <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America (patrz: ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018)</i></p>
<p>SIGN 2014 (Szkocja)</p>	<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 <2 w momencie rozpoznania NDRP leczenie I-linii powinno być odpowiednie do typu histologicznego raka. U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP wykazano, że kombinacja platyn z pemetreksedem nie przynosi korzyści (1+).</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP (oraz negatywny wynik w kierunku EGFR) o stanie sprawności 0-1 należy zastosować kombinację cisplatyny z pemetreksedem (A). U wszystkich pozostałych pacjentów należy zastosować leczenie skojarzone cisplatyny/karboplatyny i leku trzeciej generacji (docetakselu, gemcytabiny, paklitakselu lub winorelbiny) (A).</p> <p>Erlotynib 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>
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w pierwszej linii zalecane są: pembrolizumab w monoterapii (kategoria 1 dla PD-L1 ≥ 50%; kategoria 2B dla PD-L1: 1-49%) lub skojarzenie: pembrolizumab i karboplatyna z paklitakselem/ nab-paklitakselem (kategoria 1); - w przypadku przeciwwskazań do zastosowania pembrolizumabu należy rozważyć schematy dwulekowe platyn i leków cytotoksycznym 3 generacji (gemcytabina, vinorelbina, taksan). <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 konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>ASCO 2016 (USA)</p>	<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 cytostatycznymi. Preferowana jest dwuterapia oparta na platynie wraz z wczesną opieką paliatywną i leczeniem objawowym (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). Jeśli nie ma przeciwwskazań rekomendowane jest dodanie bewacyzumabu do schematu karboplatyna-paklitaksel (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana). U pacjentów ze statusem sprawności: 2, może być stosowana chemioterapia skojarzona lub monochemioterapia (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: słaba), lub terapia paliatywna (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: silna).</p>

<p>ASCO 2016 (USA)</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 pemetrekseid, można zastosować monoterapię pemetrekseidem. Jeśli pierwotny schemat nie zawierał pemetrekseidu 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>AHS 2013 (Kanada)</p>	<p>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia pierwszej linii pacjentów z NDRP w stadium IV.</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"> - W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, którzy nie tolerują kombinacji opartej na platynie, chemioterapia pojedynczym lekiem, tj.: winorelbina, gemcytabina, docetakselem lub pemetrekseidem (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. <p><i>Poziom dowodów i stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>
<p>LCCA, ICON, ISMPO, MOS 2019 (Indie)</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Ustalenie poziomu ekspresji PD-L1 może stanowić część wstępnej diagnostyki pacjentów z NDRP, zwłaszcza gdy rozważane jest leczenie pembrolizumabem.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowanym NDRP:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci z zaawansowanym NDRP i ze statusem sprawności 0-2, bez mutacji pozwalających na zastosowanie leczenia celowanego oraz ekspresją PD-L1 < 50% powinni być leczeni za pomocą chemioterapii.</p> <p>U pacjentów ze statusem sprawności 0-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem jest 2 lekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (4-6 cykli leczenia); • Pacjenci którzy mogą źle zareagować na cisplatynę powinni być leczeni schematami z karboplatiną. <p>U pacjentów ze statusem sprawności ≥ 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Właściwe może być zastosowanie chemioterapii pojedynczym lekiem (tj.: winorelbina, gemcytabina, docetakselem lub pemetrekseidem); • Terapia skojarzona z karboplatiną może zostać rozważona u kwalifikujących się do leczenia pacjentów ze statusem sprawności 0-2 i prawidłowymi funkcjami organów wewnętrznych. <p>Brak aktualnie wystarczającej ilości dowodów aby rekomendować leczenie skojarzone chemioterapia z pembrolizumabem w I linii.</p> <p><u>Leczenie pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP:</u></p> <p>U pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 < 50% powinno się stosować dwulekową chemioterapię opartą na związkach platyny.</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.

¹ 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 przerzutowym SCC, w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów zawierających pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem III generacji. Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 roku wskazują, że w SCC obie dostępne pochodne platyny traktowane są równorzędnie, z zastrzeżeniem że karboplatyna zalecana jest u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi oraz wówczas gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny. Leki III generacji, które w ramach I linii leczenia przerzutowego SCC można połączyć z pochodną platyny i są preferowane przez najnowsze wytyczne to docetaksel, gemcytabina, paklitaksel/nab paklitaksel oraz winorelbina.

U pacjentów z SCC obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek zalecaną terapią jest pembrolizumab w monoterapii.

Ponadto najnowsze wytyczne NCCN 2019 oraz ESMO 2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z dwulekowym schematem chemioterapii :

- schemat preferowany: pembrolizumab z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019, ESMO 2019);
- schemat dodatkowy: pembrolizumab z cisplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019).

Innymi opcjami leczenia wskazywanymi przez najnowsze wytyczne w I linii terapii jest zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, jednakże tylko wśród pacjentów z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB, ang. *tumor mutation burden*, ≥ 10 mutacji na megabazę w badanej próbce tkanki/krwi pacjenta, ESMO 2019) oraz atezolizumabu (ESMO 2019). Zarówno niwolumab, jak i atezolizumab nie są opcjami zatwierdzonymi przez EMA w terapii I linii, mają natomiast rejestrację w II linii leczenia NDRP po uprzednim przebyciu CTH.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Populacja	Pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia, z ekspresją PD-L1 w zakresie $\geq 50\%$, kwalifikujący się do I linii leczenia	Pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia, z ekspresją PD-L1 w zakresie $\leq 49\%$, kwalifikujący się do I linii leczenia,
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Pembrolizumab monoterapia - 20% Chemioterapia 2 lekowa z udziałem pochodnej platyny – 40% Chemioterapia 1-lekowa bez udziału platyny – 10% Leczenie objawowe – 30%	Chemioterapia 2 lekowa z udziałem pochodnej platyny – 50% Chemioterapia 1-lekowa bez udziału platyny – 20% Leczenie objawowe – 30%
Technologia najtańsza	Chemioterapia	Chemioterapia
Technologia najskuteczniejsza	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie		
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Chemioterapia (najczęściej z udziałem cisplatyny i winorelbiny) – 25% Pembrolizumab – 75% Terapie skojarzone z wykorzystaniem immunoterapii (technologie nie refundowane) – pojedynczy chorzy Brak aktywnego leczenia - pojedynczy chorzy	Chemioterapia (najczęściej z udziałem cisplatyny i winorelbiny) – 95% Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (technologia nie refundowana) – pojedynczy chorzy Inne terapie kojarzone z wykorzystaniem immunoterapii – pojedynczy chorzy Brak aktywnego leczenia - pojedynczy chorzy
Technologia najtańsza	Chemioterapia (najczęściej z udziałem cisplatyny i winorelbiny) Brak aktywnego leczenia	Chemioterapia (najczęściej z udziałem cisplatyny i winorelbiny) Brak aktywnego leczenia
Technologia najskuteczniejsza	Pembrolizumab Terapie skojarzone z wykorzystaniem immunoterapii (technologie nie refundowane)	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (technologia nie refundowana) Inne terapie kojarzone z wykorzystaniem immunoterapii

Dodatkowo prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski wskazał, iż: „Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii jest lepiej tolerowane. Uważam, że dodanie chemioterapii do pembrolizumabu zwiększa toksyczność w porównaniu do immunoterapii oraz uniemożliwia zastosowanie chemioterapii w leczeniu drugiej linii po niepowodzeniu immunoterapii. Wartość paliatywnego leczenia, jakim jest postępowanie w zaawansowanym raku nie drobnokomórkowym płuca powinna uwzględniać wskaźniki skuteczności przeciwnowotworowej oraz tolerancji.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 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 płuc (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 wielkokomórkowego 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 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	
Populacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem (niezależnie od statusu ekspresji PD-L1)			
Karboplatyna + paklitaksel (CP) schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej	Schemat zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. w I linii leczenia pacjentów z SCC Schemat refundowany w Polsce w populacji pacjentów z rakiem płuca niezależnie od podtypu histologicznego i linii leczenia	Wybór zasadny. Według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na platynie, w tym w raku płaskonabłonkowym – z paklitaksem, natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - monoterapii pemetreksedem. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, chemioterapia i monoterapia pembrolizumabem są także technologiami najczęściej stosowanymi w ocenianym wskazaniu w Polsce.	
Subpopulacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu			
Karboplatyna + paklitaksel (CP) schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej	Schemat zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. w I linii leczenia pacjentów z SCC Schemat refundowany w Polsce w populacji pacjentów z rakiem płuca niezależnie od podtypu histologicznego i linii leczenia		
PEMBR w monoterapii	Zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji docelowej tj. w I linii leczenia pacjentów z SCC Zarejestrowany do stosowania w I linii SCC Refundowany w Polsce w ramach programu lekowego wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek		

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 karboplatiną i paklitakselem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:

- $\geq 50\%$,
- 1–49%,
- $< 1\%$.”

„W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (PD-L1 TPS) w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie bezpośrednie (PD-L1: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC) o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$, • 1–49%, • $< 1\%$.” 	„Pacjenci w II i kolejnej linii leczenia przerzutowego SCC. Pacjenci z NDRP niepłaskonabłonkowym.”	Brak uwag.
Interwencja	„Pembrolizumab (PEMBR) skojarzony z karboplatiną i paklitakselem w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej	Nie określono	Brak uwag.
Komparatory	„Populacja z brakiem ekspresji PD-L1 ($< 1\%$ komórek nowotworu) oraz z obecnością ekspresji PD-L1 w 1–49% komórek nowotworu - Karboplatyna + paklitaksel Subpopulacja z obecnością ekspresji PD L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu - Karboplatyna + paklitaksel. - Pembrolizumab w monoterapii.”	Nie określono	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • „Przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia, • toksyczność terapii.” 	Nie określono	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> „Badania randomizowane, badania obserwacyjne (w warunkach efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne dla interwencji.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.” 	Brak uwag. Warto zauważyć, że uwzględnione przeglądy systematyczne dotyczyły interwencji lub populacji, które określono szerszej niż w ww. kryteriach selekcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> „Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, donesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).” 	„Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych”	Brak uwag.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie pośrednie (PD-L1: $\geq 50\%$)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Uprzednio nieleczeni systemowo dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (SCC) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek. Badanie włączano do analizy klinicznej, gdy obejmowało w 100% pacjentów z populacji docelowej lub gdy w badaniu opublikowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z SCC z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek.”	„Pacjenci w II i kolejnej linii leczenia przerzutowego SCC. Pacjenci z NDRP niepłaskonabłonkowym.”	Brak uwag.
Interwencja	„PEMBR w monoterapii stosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym”	Nie określono	Brak uwag.
Komparatory	„Karboplatyna + paklitaksel (CP)”	Nie określono	Brak uwag.
Punkty końcowe	„Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, toksyczność terapii.”	Nie określono	Brak uwag.
Typ badań	„Badania randomizowane”	Nie określono	Brak uwag.
Inne kryteria	„Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, donesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).”	„Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych”	Brak uwag.

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), oraz strony z raportami z badań opublikowanych przez producentów produktów leczniczych (MSD / Merck) oraz MHRA.

„Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w marcu 2019 roku, a następnie zaktualizowano je w maju 2019 roku.”

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 2 grudnia 2019 r. przeprowadzono przeszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. W jego wyniku nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących ocenianej technologii medycznej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją oceniające dodanie PEMBR do schematu chemioterapii opartej o związki platyny (P-CTH) w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC (KEYNOTE-407). Dodatkowo włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą karboplatinę (CRB) w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych: pemetreksedem (PMX) lub paklitakselem (PAC), umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

W ramach przeprowadzonych przeszukań nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*), które umożliwiłyby porównanie PEMBR + CP z komparatorami w ocenianej populacji chorych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-407 - NCT02775435</p> <p>Paz-Ares 2018 - publikacja pełnotekstowa</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme.</p>	<p>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> (badanie trwające): najdłuższa: 7,8 mies. (zakres 0,1–19,1) – dane na dzień (cut-off) 27 października 2018 roku. analiza pośrednia: 7,7 mies., data cutoff: 3 kwietnia 2018 roku.</p> <p><u>Grupa A:</u> PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli; oraz Schemat CP/CnP przez cztery cykle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB (AUC 6 mg/min) + PAC (200 mg/m²/p.c.) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu (cykl trwał 3 tyg.) przez cztery cykle • CRB (AUC 6 mg/min) podawana i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu + nab PAC (100 mg/m²/p.c.) podawany i.v. we wlewie w 1., 8., 15. dniu cyklu 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat; • Potwierdzony patologicznie przerzutowy SCC (IV stadium zaawansowania zgodnie z kryteriami AJCC 7. edycja); • Brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego SCC; • Stan sprawności wg ECOG 0–1) Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1.; • Dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; • Niezakaźne zapalenie płuc (ang. pneumonitis) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; • Aktywna choroba autoimmunologiczna; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - OS, - PFS.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), - jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30 i QLQ LC13) - bezpieczeństwo terapii (wg NCI CTCAE, wersja 4.03)</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>(cykl trwa 3 tyg.) przez cztery cykle</p> <p><u>Grupa B:</u> Schemat CP/CnP przez cztery cykle, analogicznie jak opisano powyżej.</p> <p><u>Stosowane kointerwencje:</u> PAC: premedykacja glikokortykoidami, lekami przeciwhistaminowymi typu 1 (H1-blokery) oraz typu 2 (H2-blokery) zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, nab-PAC: brak premedykacji.</p> <p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia (PEMBR: 35 cykli, CP/CnP: 4 cykle) lub do radiologicznej progresji, nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Szczegółowe informacje dotyczące okresu leczenia przedstawiono w aneksie. B.1 AKL wnioskodawcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi. <p><u>Liczba pacjentów</u> <u>Grupa A:</u> 278 w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <1% u 34%, • 1-49% u 37%, • ≥50% u 26%, • nie można ocenić u 3% pacjentów, <p><u>Grupa B:</u> 281 (w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <1% u 35%, • 1-49% u 37%, • ≥50% u 26%, • nie można ocenić u 2% pacjentów). 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE 042 - NCT02220894</p> <p>Mok 2019 - publikacja pełnotekstowa</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme</p>	<p>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> (badanie trwające) najdłuższa: 14,0 mies., data cutoff: 4 września 2018 r.; analizy pośrednie: - bd., data cutoff: 30 sierpnia 2017 r. - 12,8 mies., data cutoff: 26 lutego 2018 r.</p> <p><u>Interwencje:</u> <u>Grupa A:</u> PEMBR w stałej dawce 200 mg podawany i.v. we wlewie 30 min w 1. dniu cyklu (cykl trwa 3 tyg.) przez maksymalnie 35 cykli.</p> <p><u>Grupa B:</u> CRB (AUC 5–6) + PMX (500 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 51% (312/615) pacjentów w tym 1% pacjentów (2/240) z SCC; lub CRB (AUC 5–6) + PAC (200 mg/m²) podawane i.v. we wlewie w 1. dniu cyklu o długości 3 tyg. przez cztery do sześciu cykli: ten schemat był stosowany u 49% (303/615) pacjentów, w tym 99% pacjentów (238/240) z SCC</p> <p>Długość leczenia warunkowana była liczbą przewidzianych cykli leczenia (PEMBR: 35 cykli, P CTH: 4-6 cykli) lub do radiologicznej progresji, nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta. Szczegółowe informacje dotyczące okresu leczenia przedstawiono w aneksie. B.1 AKL wnioskodawcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Brak uprzedniego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP bez obecności mutacji EGFR warunkujących wrażliwość (ang. sensitizing mutations) lub obecności rearanzacji genu ALK; • Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany wg kryteriów oceny RECIST 1.1.; • Stan sprawności wg ECOG 0–1; • Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; • Ekspresja PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność niestabilnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego; • Niezakaźne zapalenie płuc (ang. pneumonitis) w wywiadzie, które wymagało leczenia glikokortykoidami; • Aktywna choroba autoimmunologiczna; • Uprzednie leczenie systemowymi terapiami immunosupresyjnymi; • Aktywne WZW typu B lub C. <p><u>Liczba pacjentów</u> <u>Grupa A:</u> 637 w tym komórki z ekspresją PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • <1% u 0%, • 1-49% u 53%, • $\geq 50\%$ u 47%, pacjenci z SCC: 38% (243) <u>Grupa B:</u> 637 (w tym komórki z ekspresją PD-L1: <ul style="list-style-type: none"> • <1% u 0%, • 1-49% u 53%, • $\geq 50\%$ u 47%, pacjenci z SCC: 39% (240)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - OS, - PFS.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji choroby lub zgonu), - jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30 i QLQ LC13) - bezpieczeństwo terapii (wg NCI CTCAE, wersja 4.03)</p>

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. Podana poniżej ocena wnioskodawcy została zweryfikowana przez analityka Agencji.

Tabela 15. 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-407	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
KEYNOTE-042	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem niejasnego ryzyka dotyczącego zaślepienia pacjentów i personelu medycznego w badaniu KEYNOTE-042 z powodu braku zaślepienia pacjentów i lekarzy. Jednocześnie w badaniu nie przedstawiono informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania (tj. wpływu braku zaślepienia na wyniki). Ryzyko odnośnie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie jest najprawdopodobniej niskie, natomiast ryzyko odnośnie bezpieczeństwa terapii jest najprawdopodobniej wysokie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Brak zaślepienia w jednym z dwóch badań włączonych do analizy (badanie KEYNOTE 042 włączone do porównania pośredniego).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Badania KEYNOTE-407 oraz KEYNOTE-042 są w toku w związku z czym nie są dostępne wyniki dla dłuższych horyzontów czasowych. Aktualnie najdłuższe mediany okresu obserwacji wynoszą: 7,8 mies. (KEYNOTE-407) oraz 14,0 mies. (KEYNOTE-042).

W badaniu KEYNOTE-407 u 2% pacjentów nie przeprowadzono oceny ekspresji PD-L1. Pacjenci ci zostali włączeni do grupy <1% komórek z ekspresją PD-L1. Należy jednak zwrócić uwagę, iż pacjenci Ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności w podziale na grupy z uwzględnieniem poziomu ekspresji PL1, w związku z czym nie będą mieli wpływu na wyniki oceny skuteczności klinicznej w tym wariancie oceny klinicznej.

W badaniu KEYNOTE-042 brali udział pacjenci w III stadium zaawansowania nowotworu.

W obu uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badaniach brali udział pacjenci z przerzutami do OUN, co jest niezgodne z kryteriami włączenia do przedmiotowego programu lekowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„W badaniu KEYNOTE 407 większość spośród pacjentów leczona była paklitakselem w ramach terapii skojarzonej z karboplatiną (CP, 60%), pozostali pacjenci dostawali schemat zawierający karboplatinę z nab paklitakselem, nierefundowanym aktualnie w Polsce (CnP). W badaniu zastosowano natomiast stratyfikację odnośnie do rodzaju taksanu (paklitaksel vs nab paklitaksel) stosowanego w schematach terapii. Ponadto w wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu o rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie leczenia. Ponadto wyniki dla analizy bezpieczeństwa dostępne były zarówno dla podgrupy pacjentów stosujących CP. (...).

Brak porównania bezpośredniego z monoterapią PEMBR i tym samym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera (PEMBR + CP z monoterapią PEMBR) w oparciu o badania KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042, gdzie:

- w badaniu KEYNOTE 407 mediana najdłuższego okresu obserwacji wynosiła 7,8 mies., natomiast w badaniu KEYNOTE 042 była ona dłuższa (14,0 mies.), a najbardziej zbliżony, dostępny okres obserwacji względem KEYNOTE 407 wyniósł 12,8 mies. (KN 042).
- porównanie pośrednie w zakresie części punktów końcowych (odpowiedź na leczenie, zaprzestanie terapii, bezpieczeństwo terapii) obarczone jest szeregiem ograniczeń (różnice w populacji odnośnie do ekspresji PD-L1 (ogółem lub PD-L1 $\geq 50\%$), podtypów NDRP (SCC oraz cały NDRP) oraz stosowanej chemioterapii).

z dwóch badań klinicznych KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042, stosujących w ramach ramienia P CTH schemat zawierający CP (wspólna grupa referencyjna).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak długookresowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

W AKL wnioskodawcy wyniki z badania KEYNOTE-407 dotyczące pacjentów leczonych z użyciem paklitakselu (refundowany komparator), przedstawiono jedynie dla bezpośrednich wartości OS i PFS, natomiast dla wszystkich innych analizowanych punktów końcowych (wyniki w podgrupach PD-L1, odsetki zgonów, odsetki przeżycia bez progresji, odpowiedź na leczenie) przedstawiono wyniki łączne z populacji pacjentów leczonych zarówno paklitakselem jak i nab-paklitakselem (lek nierefundowany w ocenianym wskazaniu). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż „W wyniku przeprowadzonych w badaniu KEYNOTE 407 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu m.in. o poziom ekspresji PD-L1 oraz rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie leczenia (PAC, nab-PAC)”. W związku z tym wykazane w badaniu różnice w skuteczności ocenianych schematów leczenia dotyczą całej populacji badania, niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

W badaniu KEYNOTE-407 zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 tylko dla zakresów: $\geq 1\%$ vs $< 1\%$, a w badaniu KEYNOTE-042 zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 tylko dla zakresów: $\geq 50\%$ vs 1–49%, natomiast wnioskowane warunki refundacji uwzględniają ocenę z podziałem na 3 subpopulacje ($< 1\%$, 1-49% oraz $\geq 50\%$) w związku z czym dane z badań KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042 nie pozwalają na całkowicie wiarygodną ocenę skuteczności PEMBR we wnioskowanej populacji.

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 $\geq 50\%$.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego bez dopasowania pacjentów.

natomiast dla pozostałych punktów końcowych wykorzystano zagregowane dane dla najbardziej dopasowanych podgrup pacjentów z badań KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042. Szczegółowy opis zastosowanego podejścia znajduje się w rozdz. 3.4 AKL wnioskodawcy.

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną ocenianej technologii medycznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

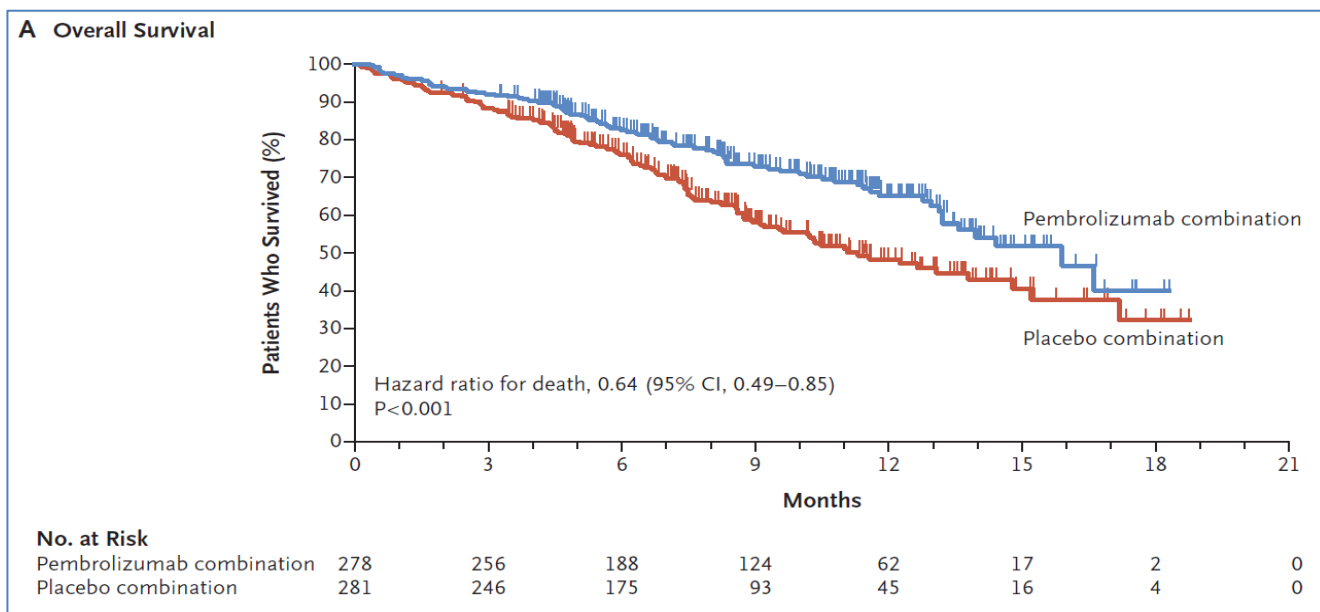
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

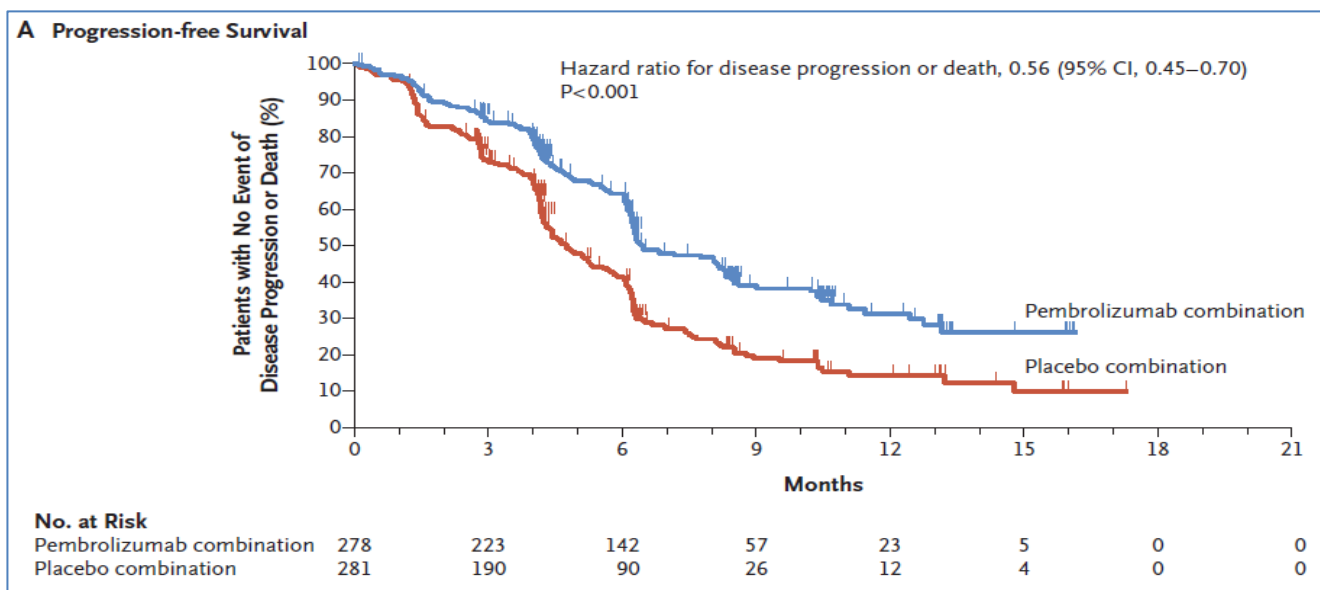
Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

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

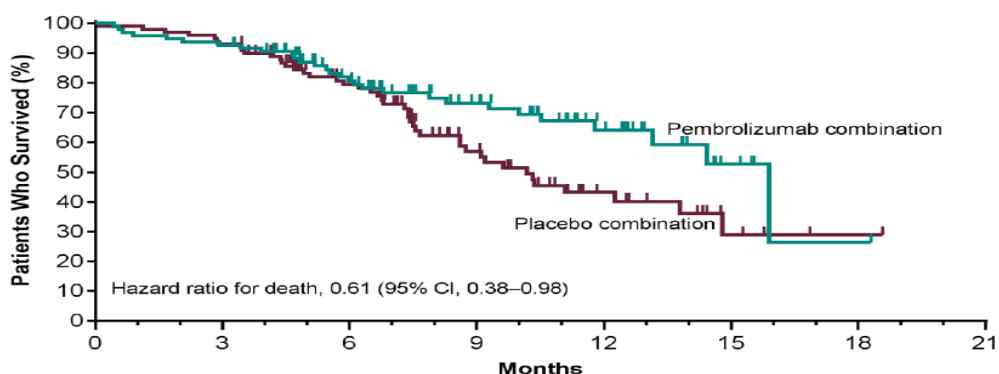
Porównanie bezpośrednie dla populacji całkowitej i podgrup wydzielonych ze względu na liczbę komórek z ekspresją PD-L1



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w populacji ogólnej badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

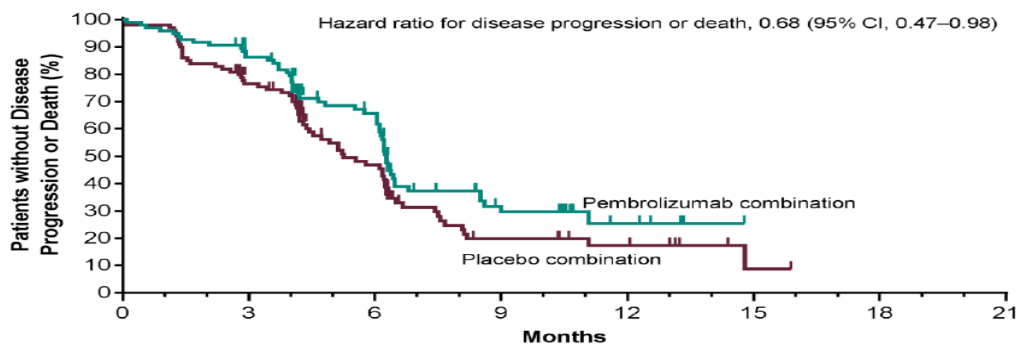


Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ogólnej badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

(A) Tumor proportion score <1%**No. at Risk**

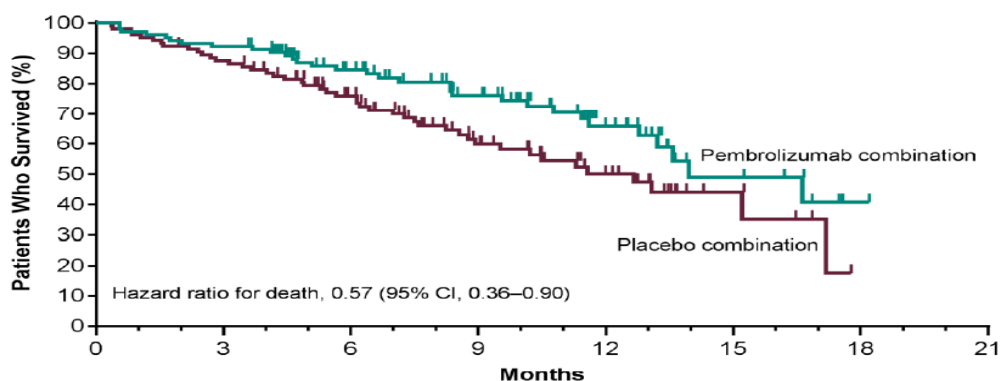
Pembrolizumab combination	95	88	62	41	20	5	1	0
Placebo combination	99	92	63	32	14	4	1	0

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1<1% z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

(A) Tumor proportion score <1%**No. at Risk**

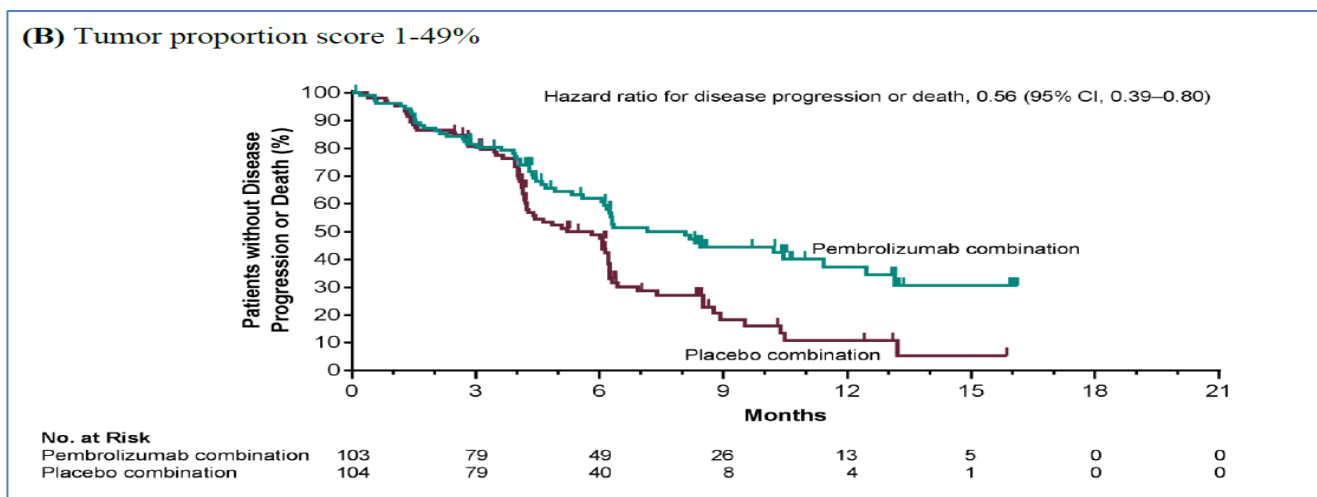
Pembrolizumab combination	95	78	48	16	5	0	0	0
Placebo combination	99	71	35	11	6	1	0	0

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej, w subpopulacji z ekspresją PD-L1<1% z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

(B) Tumor proportion score 1-49%**No. at Risk**

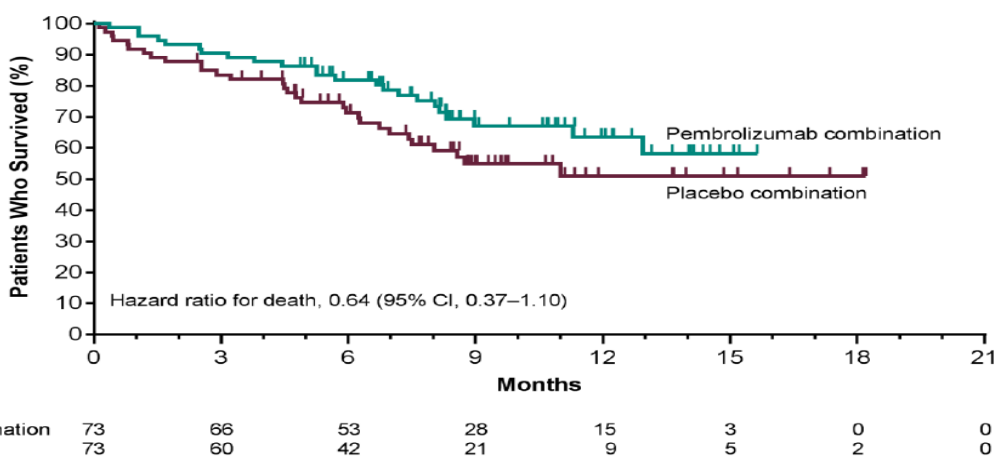
Pembrolizumab combination	103	95	68	50	25	9	1	0
Placebo combination	104	90	66	37	21	6	0	0

Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 1-49% z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC



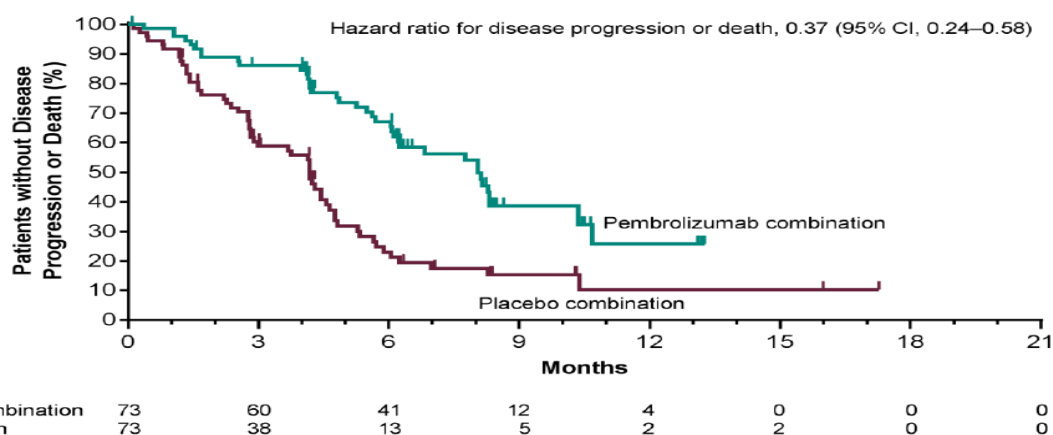
Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej, w subpopulacji z ekspresją PD-L1 1-49% z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

(C) Tumor proportion score $\geq 50\%$



Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

(C) Tumor proportion score $\geq 50\%$



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w niezależnej, zaślepionej centralnej ocenie radiologicznej, w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z badania KEYNOTE-407, PEMBR + CP/CnP (*Pembrolizumab combination*) vs CP/CnP (*Placebo combination*) u pacjentów z SCC

Tabela 16. Wyniki dotyczące OS i PFS, badanie KEYNOTE-407

Badanie	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+CP/CnP		CP/CnP		PEMBR+CP/CnP vs CP/CnP	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p
OS							
KN-407*	7,8	169	14,0 [12,6; 16,6]	167	10,3 [8,2; 14,8]	0,67 [0,48; 0,93]	bd
KN-407		278	15,9 [13,2; NR]	281	11,3 [9,5; 14,8]	0,64 [0,49; 0,85]	<0,001
PD-L1 <1%		95	15,9 [13,1; NE]	99	10,2 [8,6; 13,8]	0,61 [0,38; 0,98]	0,0188
PD-L1 1-49%		103	14,0 [12,8; NE]	104	11,6 [8,9; 17,2]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0079
PD-L1 ≥50%		73	NR [11,3; NE]	73	NR [7,4; NE]	0,64 [0,37; 1,10]	0,0523
PFS (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)							
KN-407*	7,8	169	6,4 [6,0; 8,3]	167	4,4 [4,2; 5,1]	0,52 [0,40; 0,68]	bd
KN-407		278	6,4 [6,2; 8,3]	281	4,8 [4,3; 5,7]	0,56 [0,45; 0,70]	<0,001
KN-407**		278	bd	281	bd	0,55 [0,45; 0,68]	bd
PD-L1 <1%		95	6,3 [6,1; 6,5]	99	5,3 [4,4; 6,2]	0,68 [0,47; 0,98]	0,0177
PD-L1 1-49%		103	7,2 [6,0; 11,4]	104	5,2 [4,2; 6,2]	0,56 [0,39; 0,80]	0,0008
PD-L1 ≥50%		73	8,0 [6,1; 10,3]	73	4,2 [2,8; 4,6]	0,37 [0,24; 0,58]	<0,0001

* wyniki dla populacji pacjentów leczonych za pomocą paklitakselu; **ocena badacza; bd – brak danych; NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

W badaniu KEYNOTE-407 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (z wyjątkiem OS dla subpopulacji PD-L1 ≥50%), między PEMBR+CP/CnP w porównaniu do CP/CnP wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS i PFS.

Tabela 17. Estymowane odsetki pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji, badanie KEYNOTE-407

Badanie	Czas od randomizacji [m-ce]	PEMBR+CP/CnP		CP/CnP	
		N	Estymowany %	N	Estymowany %
Przeżycie całkowite					
KN-407	12	278	65%	281	48%
PD-L1 <1%		95	64%	99	43%
PD-L1 1-49%		103	66%	104	50%
PD-L1 ≥50%		73	63%	73	51%
Przeżycie wolne od progresji					
KN-407	12	278	31% [24,1; 38,7]	281	14% [9,4; 20,5]

W badaniu KEYNOTE-407 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na poziom ekspresji PD-L1, estymowane 12 miesięczne przeżycie całkowite było wyższe u chorych leczonych PEMBR+CP/CnP (zakres 63-66%) względem chorych leczonych CP/CnP (zakres 43-51%).

Tabela 18. Wyniki dotyczące odsetków zgonów, odsetków progresji choroby lub zgon oraz odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST wersja 1.1, badanie KEYNOTE-407

Badanie	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+CP/CnP	CP/CnP	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Odsetki zgonów					
KN-407	7,8	85/278 (31%)	120/281 (43%)	0,72 [0,57; 0,89]	NNT = 9 [5; 24]
PD-L1 <1%		29/95 (31%)	44/99 (44%)	0,69 [0,47; 0,999]	NNT = 8 [4; 226]
PD-L1 1-49%		31/103 (30%)	45/104 (43%)	0,70 [0,48; 1,004]	NNT = 8 [4; 599]
PD-L1 ≥50%		23/73 (32%)	30/73 (41%)	0,77 [0,50; 1,19]	-0,10 [-0,25; 0,06]
Odsetki progresji choroby lub zgonów					
KN-407	7,8	152/278 (55%)	197/281 (70%)	0,78 [0,68; 0,89]	NNT = 7 [5; 14]

PD-L1 <1%		55/95 (58%)	67/99 (68%)	0,86 [0,69; 1,06]	-0,10 [-0,23; 0,04]
PD-L1 1-49%		54/103 (52%)	73/104 (70%)	0,75 [0,60; 0,93]	NNT = 6 [4; 22]
PD-L1 ≥50%		39/73 (53%)	55/73 (75%)	0,71 [0,55; 0,91]	NNT = 5 [3; 15]
Ogólna odpowiedź na leczenie (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)					
KN-407*		97/169 (57%)	63/167 (38%)	1,52 [1,20; 1,92]	NNT = 6 [4; 11]
KN-407		161/278 (58%)	108/281 (38%)	1,51 [1,26; 1,80]	NNT = 6 [4; 9]
PD-L1 <1%	7,8	60/95 (63%)	40/99 (40%)	1,56 [1,18; 2,08]	NNT = 5 [3; 12]
PD-L1 1-49%		51/103 (50%)	43/104 (41%)	1,20 [0,89; 1,62]	0,08 [-0,05; 0,22]
PD-L1 ≥50%		44/73 (60%)	24/73 (33%)	1,83 [1,26; 2,67]	NNT = 4 [3; 9]
Pełna odpowiedź na leczenie (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)					
KN-407	7,8	4/278 (1%)	6/281 (2%)	0,67 [0,19; 2,36]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Częściowa odpowiedź na leczenie (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)					
KN-407	7,8	157/278 (57%)	102/281 (36%)	1,56 [1,29; 1,87]	NNT = 5 [4; 9]
Stabilna choroba (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)					
KN-407	7,8	78/278 (28%)	104/281 (37%)	0,76 [0,59; 0,97]	NNT = 12 [6; 82]
Progresja choroby (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej)**					
KN-407	7,8	17/278 (6%)	39/281 (14%)	0,44 [0,26; 0,76]	NNT = 13 [8; 36]

* wyniki dla populacji pacjentów leczonych za pomocą paklitakselu;

** traktowano jako negatywny punkt końcowy;

W badaniu KEYNOTE-407 wykazano IS przewagę PEMBR+CP względem CP dla ogólnej odpowiedzi na leczenie.

W badaniu KEYNOTE-407 wykazano IS przewagę PEMBR+CP/CnP względem CP/CnP dla: odsetka zgonów (w populacji ogólnej oraz subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 < 1%), odsetka progresji choroby lub zgonów (w populacji ogólnej oraz subpopulacjach pacjentów z ekspresją PD-L1: 1-49% i ≥50%), ogólnej odpowiedzi na leczenie (w populacji ogólnej oraz subpopulacjach pacjentów z ekspresją PD-L1: <1% i 1-49%), częściowej odpowiedzi na leczenie (w populacji ogólnej).

W badaniu KEYNOTE-407 wykazano IS przewagę CP/CnP względem PEMBR+CP/CnP dla następujących punktów końcowych: stabilizacja i progresja choroby (oba w populacji ogólnej).

Tabela 19. Zmiany w ogólnym stanie zdrowia w porównaniu z wartościami początkowymi (baseline) wg EORTC QLQ-C30, badanie KEYNOTE-407

Badanie	Punkt końcowy	Czas pomiaru – tyg.	PEMBR+CP/CnP (N=276)	CP/CnP (N=278)	PEMBR+CP/CnP vs CP/CnP	
			Średnia zmiana wartości [95% CI] względem baseline		MD [95% CI]	wartość p
KN-407	Globalna ocena stanu zdrowia	9	1,8 [-0,9; 4,4]	-1,8 [-4,4; 0,7]	3,6 [0,3; 6,9]	0,0337
		18	4,3 [1,7; 6,9]	-0,6 [-3,3; 2,2]	4,9 [1,4; 8,3]	0,0060

W badaniu KEYNOTE-407 wykazano IS przewagę PEMBR+CP/CnP względem CP/CnP dla globalnej oceny stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 zarówno w 9 jak i 18 tyg. Wyniki dla oceny poszczególnych domen EORTC QLQ-C30 przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz.6.1.2).

Porównanie pośrednie w podgrupie z liczbą komórek z ekspresją PD-L1≥50%

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Tabela 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii z badania KEYNOTE-407

Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+CP	CP	RR [95% CI]	RD / NNH [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
AE ogółem	7,8	165/169 (98%)	163/167 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	0,0003 [-0,03; 0,03]
AE 3–5. stopnia		108/169 (64%)	99/167 (59%)	1,08 [0,91; 1,28]	0,05 [-0,06; 0,15]
IMAE ogółem		50/169 (30%) ^b	16/167 (10%) ^b	3,09 [1,83; 5,20]	NNH = 5 [3; 8]
IMAE 3–5. stopnia		18/169 (11%) ^b	4/167 (2%) ^b	4,45 [1,54; 12,86]	NNH = 12 [7; 32]
AE prowadzące do redukcji dawki CP		35/169 (21%)	25/167 (15%)	1,38 [0,87; 2,21]	0,06 [-0,02; 0,14]
AE prowadzące do zaprzestania terapii		23/169 (14%) ^c	14/167 (8%) ^c	1,62 [0,87; 3,05]	0,05 [-0,01; 0,12]
AE 3–5. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii		20/169 (12%) ^c	14/167 (8%) ^c	1,41 [0,74; 2,70]	0,03 [-0,03; 0,10]
AE prowadzące do zaprzestania dowolnej		33/169 (20%) ^d	22/167 (13%) ^d	1,48 [0,90; 2,43]	0,06 [-0,02; 0,14]

składowej schematu PEMBR + CP; CP					
AE 3–5. Stopnia prowadzące do zaprzestania dowolnej składowej schematu PEMBR + CP; CP		25/169 (15%)	16/167 (10%)	1,54 [0,86; 2,79]	0,05 [-0,02; 0,12]
AE prowadzące do zgonu		13/169 (8%)	16/167 (10%)	0,80 [0,40; 1,62]	-0,02 [-0,08; 0,04]
AE prowadzące do zgonu przypisane przez badacza danemu schematowi leczenia (attributed to trial regimen by an investigator)		19/169 (11%)	19/167 (11%)	0,99 [0,54; 1,80]	-0,001 [-0,07; 0,07]

W badaniu KEYNOTE-407 między PEMBR+CP w porównaniu z CP wykazano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz IMAE 3–5.

Tabela 22. Wyniki dotyczące wybranych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównywanych terapii

Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+CP	CP	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
zdarzenia niepożądane raportowane u ≥15% pacjentów					
ogółem					
łyśnienie	7,8	90/169 (53%)	75/167 (45%)	1,19 [0,95; 1,48]	0,08 [-0,02; 0,19]
niedokrwiłość		68/169 (40%)	63/167 (38%)	1,07 [0,82; 1,39]	0,03 [-0,08; 0,13]
nudności		61/169 (36%)	46/167 (28%)	1,31 [0,95; 1,80]	0,09 [-0,01; 0,18]
neutropenia		46/169 (27%)	37/167 (22%)	1,23 [0,84; 1,79]	0,05 [-0,04; 0,14]
biegunka		45/169 (27%)	29/167 (17%)	1,53 [1,01; 2,32]	NNH = 10 [5; 215]
małopłytkowość		44/169 (26%)	32/167 (19%)	1,36 [0,91; 2,03]	0,07 [-0,02; 0,16]
neuropatia obwodowa		42/169 (25%)	33/167 (20%)	1,26 [0,84; 1,88]	0,05 [-0,04; 0,14]
ból stawów		40/169 (24%)	25/167 (15%)	1,58 [1,01; 2,48]	NNH = 11 [5; 321]
zaparcia		39/169 (23%)	34/167 (20%)	1,13 [0,75; 1,70]	0,03 [-0,06; 0,12]
zmniejszony apetyt		38/169 (23%)	42/167 (25%)	0,89 [0,61; 1,31]	-0,03 [-0,12; 0,06]
astenia		37/169 (22%)	34/167 (20%)	1,08 [0,71; 1,63]	0,02 [-0,07; 0,10]
zmęczenie		35/169 (21%)	37/167 (22%)	0,93 [0,62; 1,41]	-0,01 [-0,10; 0,07]
ból mięśni		28/169 (17%)	23/167 (14%)	1,20 [0,72; 2,00]	0,03 [-0,05; 0,10]
duszność		23/169 (14%)	29/167 (17%)	0,78 [0,47; 1,30]	-0,04 [-0,11; 0,04]
w 3-5 stopniu nasilenia					
łyśnienie	7,8	1/169 (1%)	3/167 (2%)	0,33 [0,03; 3,13]	-0,01 [-0,04; 0,01]
niedokrwiłość		17/169 (10%)	21/167 (13%)	0,80 [0,44; 1,46]	-0,03 [-0,09; 0,04]
nudności		2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
neutropenia		26/169 (15%)	29/167 (17%)	0,89 [0,55; 1,44]	-0,02 [-0,10; 0,06]
biegunka		7/169 (4%)	5/167 (3%)	1,38 [0,45; 4,27]	0,01 [-0,03; 0,05]
małopłytkowość		9/169 (5%)	9/167 (5%)	0,99 [0,40; 2,43]	-0,001 [-0,05; 0,05]
neuropatia obwodowa		2/169 (1%)	2/167 (1%)	0,99 [0,14; 6,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
ból stawów		3/169 (2%)	1/167 (1%)	2,96 [0,31; 28,21]	0,01 [-0,01; 0,03]
zaparcia		1/169 (1%)	2/167 (1%)	0,99 [0,06; 15,67]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
zmniejszony apetyt		5/169 (3%)	1/167 (1%)	4,94 [0,58; 41,84]	0,02 [-0,005; 0,05]
astenia		5/169 (3%)	7/167 (4%)	0,71 [0,23; 2,18]	-0,01 [-0,05; 0,03]
zmęczenie		7/169 (4%)	6/167 (4%)	1,15 [0,40; 3,36]	0,01 [-0,04; 0,05]
ból mięśni		2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
duszność		3/169 (2%)	1/167 (1%)	2,96 [0,31; 28,21]	0,01 [-0,01; 0,03]

zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
ogółem					
niedoczynność tarczycy	7,8	15/169 (9%)	3/167 (2%)	4,94 [1,46; 16,75]	NNH = 14 [8; 42]
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)		11/169 (7%)	3/167 (2%)	3,62 [1,03; 12,76]	NNH = 21 [11; 207]
nadczynność tarczycy		10/169 (6%)	1/167 (1%)	9,88 [1,28; 76,34]	NNH = 18 [11; 63]
reakcja związana z infuzją		6/169 (4%)	6/167 (4%)	0,99 [0,33; 3,00]	-0,0004 [-0,04; 0,04]
zapalenie okrężnicy		4/169 (2%)	3/167 (2%)	1,32 [0,30; 5,80]	0,01 [-0,02; 0,04]
zapalenie przysadki mózgowej		3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]
ciężkie reakcje skórne		3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]
zapalenie tarczycy		3/169 (2%)	0/167 (0%)	6,92 [0,36; 132,90]	0,02 [-0,01; 0,04]
zapalenie nerek		2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]
w 3-5 stopniu nasilenia					
niedoczynność tarczycy	7,8	1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)		4/169 (2%)	1/167 (1%)	3,95 [0,45; 35,00]	0,02 [-0,01; 0,04]
nadczynność tarczycy		0/169 (0%)	0/167 (0%)	ND	ND
reakcja związana z infuzją		4/169 (2%)	1/167 (1%)	3,95 [0,45; 35,00]	0,02 [-0,01; 0,04]
zapalenie okrężnicy		4/169 (2%)	2/167 (1%)	1,98 [0,37; 10,65]	0,01 [-0,02; 0,04]
zapalenie przysadki mózgowej		2/169 (1%)	0/167 (0%)	4,94 [0,24; 102,15]	0,01 [-0,01; 0,03]
ciężkie reakcje skórne		1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
zapalenie tarczycy		1/169 (1%)	0/167 (0%)	2,96 [0,12; 72,26]	0,01 [-0,01; 0,02]
zapalenie nerek		2/169 (1%)	1/167 (1%)	1,98 [0,18; 21,59]	0,01 [-0,01; 0,03]

W badaniu w grupie PEMBR+CP w porównaniu z CP wykazano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów: biegunki i bólu stawów ogółem, oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc.

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

Tabela 23. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównywanych terapii, badania KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042

Punkt końcowy	Okres obserwacji – mediana [m-ce]	PEMBR+CP vs CP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR+CP vs PEMBR	
		RR [95% CI]			
IMAE ogółem	KN-407: 7,8	3,09 [1,83; 5,20]*	3,89 [2,85; 5,31]**	0,79 [0,43; 1,46]	
IMAE 3–5. stopnia	KN-042: 12,8	4,45 [1,54; 12,86]*	5,48 [2,72; 11,03]**	0,81 [0,23; 2,90]	
poszczególne zdarzenia niepożądane					
zmęczenie	ogółem	KN-407: 7,8 KN-042: 12,8	0,93 [0,62; 1,41]*	0,76 [0,64; 0,90]**	1,23 [0,79; 1,93]
zmniejszony apetyt			0,89 [0,61; 1,31]*	0,81 [0,64; 1,02]**	1,10 [0,71; 1,73]
duszność			0,78 [0,47; 1,30]*	1,54 [1,16; 2,04]**	0,51 [0,29; 0,91]
zaparcia			1,13 [0,75; 1,70]*	0,57 [0,44; 0,74]**	1,99 [1,23; 3,23]
biegunka			1,53 [1,01; 2,32]*	0,99 [0,74; 1,34]**	1,54 [0,93; 2,58]
nudności			1,31 [0,95; 1,80]*	0,37 [0,29; 0,47]**	3,51 [2,36; 5,23]
zmęczenie	3-5. stopnia	KN-407: 7,8 KN-042: 12,8	1,15 [0,40; 3,36]*	0,81 [0,45; 1,44]**	1,43 [0,42; 4,84]
zmniejszony apetyt			4,94 [0,58; 41,84]*	1,18 [0,49; 2,83]**	4,18 [0,42; 42,04]
duszność			2,96 [0,31; 28,21]*	2,51 [0,90; 7,01]**	1,18 [0,10; 14,02]
zaparcia			0,99 [0,06; 15,67]*	0,32 [0,01; 7,90]**	3,07 [0,04; 209,86]
biegunka			1,38 [0,45; 4,27]*	1,61 [0,39; 6,71]**	0,86 [0,14; 5,29]
nudności			1,98 [0,18; 21,59]	0,41 [0,11; 1,60]**	4,77 [0,31; 74,20]

zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
niedoczynność tarczycy	ogółem	KN-407: 7,8 KN-042:12,8	4,94 [1,46; 16,75]*	8,27 [4,19; 16,35]**	0,60 [0,15; 2,42]
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)			3,62 [1,03; 12,76]*	17,08 [5,37; 54,38]**	0,21 [0,04; 1,17]
nadczynność tarczycy			9,88 [1,28; 76,34]*	18,86 [4,57; 77,75]**	0,52 [0,04; 6,30]
reakcja związana z infuzją			0,99 [0,33; 3,00]*	0,37 [0,18; 0,76]**	2,66 [0,71; 9,99]
zapalenie okrężnicy			1,32 [0,30; 5,80]*	3,38 [0,71; 16,23]**	0,39 [0,05; 3,37]
zapalenie przysadki mózgowej			6,92 [0,36; 132,90]*	6,77 [0,35; 130,78]**	1,02 [0,02; 67,04]
ciężkie reakcje skórne			6,92 [0,36; 132,90]*	7,25 [1,67; 31,58]**	0,95 [0,04; 25,90]
zapalenie tarczycy			6,92 [0,36; 132,90]*	20,31 [1,19; 345,80]**	0,34 [0,006; 20,46]
zapalenie nerek			1,98 [0,18; 21,59]*	6,77 [0,35; 130,78]**	0,29 [0,006; 13,13]
niedoczynność tarczycy	3-5. stopnia		2,96 [0,12; 72,26]*	2,90 [0,12; 71,08]**	1,02 [0,01; 93,86]
zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)			3,95 [0,45; 35,00]*	21,27 [2,88; 157,34]**	0,19 [0,01; 3,58]
reakcja związana z infuzją			3,95 [0,45; 35,00]*	0,16 [0,02; 1,33]**	24,52 [1,18; 510,90]
zapalenie okrężnicy			1,98 [0,37; 10,65]*	3,87 [0,43; 34,51]**	0,51 [0,03; 8,08]
zapalenie przysadki mózgowej			4,94 [0,24; 102,15]*	6,77 [0,35; 130,78]**	0,73 [0,01; 50,45]
ciężkie reakcje skórne			2,96 [0,12; 72,26]*	10,64 [1,38; 82,14]**	0,28 [0,006; 12,36]
zapalenie nerek			1,98 [0,18; 21,59]*	2,90 [0,12; 71,08]**	0,68 [0,01; 36,96]

* – wynik KN-407 dla SCC;

** – wyn k KN-042 dla NDRP (płasko- i niepłaskonablonkowy), gdzie SCC w badaniu stanowił 39% wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ oraz 37% wśród pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$;

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały różnice IS między PEMBR+CP a monoterapią PEMBR dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- w ramieniu PEMBR+CP - wyższe ryzyko wystąpienia zaparc i nudności oraz IMAE stopnia 3–5 pod postacią reakcji związanych z infuzją;
- w ramieniu monoterpii PEMBR - wyższe ryzyko wystąpienia duszności.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące przerywania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jednak dotyczyły one szerszej niż wnioskowana populacja docelowa (rozd. 5.1.2 i 5.2.2).

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 wyszukanie na stronie URPL, EMA, FDA i MHRA, w wyniku którego odnaleziono jedynie informacje dotyczące aktualizacji ulotki/charakterystyki produktu

lecniczego 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 8 stycznia 2020 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 (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 brzucha¹; wysypka², łysienie, świąd³; bóle mięśniowo-szkieletowe⁴, ból stawów; zmęczenie, astenia, obrzęk⁵, gorączka; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy między PEMBR+CP/CnP w porównaniu do CP/CnP wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS i PFS w populacji pacjentów z SCC, a także wśród wydzielonych z powyższej populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 <1%, 1-49% i $\geq 50\%$ (z wyjątkiem OS dla subpopulacji PD-L1 $\geq 50\%$). Również estymowane 12 miesięczne przeżycie całkowite było wyższe u chorych leczonych PEMBR+CP/CnP (zakres 63-66%) względem chorych leczonych CP/CnP (zakres 43-51%). Wykazano także istotną statystycznie poprawę w globalnej ocenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 zarówno w 9 jak i 18 tyg. terapii. Między PEMBR+CP w porównaniu z CP wykazano istotne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz IMAE 3–5 stopnia. Dla tego porównania, w grupie leczonej CP, wykazano również istotną statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów: biegunki i bólu stawów ogółem, oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc.

W analizie wnioskodawcy między PEMBR+CP w porównaniu z monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

¹ dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu;

² wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych;

³ pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych;

⁴ dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręcz szyi;

⁵ 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.

Główne ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy wynikają z ograniczeń samego porównania pośredniego . 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-407 miało krótki okres obserwacji (badanie trwające).

Przedstawione w analizie wnioskodawcy przeglądy systematyczne (Zhou 2018, Addeo 2019, Chen 2019) trudno odnieść do powyższych wniosków, gdyż dotyczą one do szerzej zdefiniowanych interwencji (immunoterapia anty PD 1/PD-L1 i anty CTAL 4 w skojarzeniu z P-CTH) oraz szerzej zdefiniowanej populacji (I linia leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP). Wszystkie wyniki z powyższych przeglądów dla interwencji oraz populacji docelowej niniejszego wniosku refundacyjnego pochodzą z badania KEYNOTE-407, które stanowiło badanie główne AKL wnioskodawcy.

Przeprowadzone w ramach powyższych opracowań wtórnych metaanalizy wykazały, że w populacji pacjentów z zaawansowanym, uprzednio nieleczonym NDRP, stosowanie immunoterapii anty PD 1/PD-L1 w skojarzeniu z P-CTH w porównaniu z samą P-CTH skutkuje:

- IS zmniejszeniem ryzyka zgonu, poprawą przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR, w tym w subpopulacji stosującej immunoterapię anty PD 1, w subpopulacjach ze statusem PD-L1 TPS \geq 50%, TPS 1–49% TPS i TPS <1% oraz w subpopulacji pacjentów z SCC (Zhou 2018, Addeo 2019, Chen 2019);
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, zgonu przypisanego danemu schematowi leczenia, AE o podłożu immunologicznym prowadzących do zgonu (Zhou 2018), AE 3–5. stopnia (Chen 2019);
- IS zwiększeniem ryzyka wystąpienia AE uznanych za związane z leczeniem 3–5. stopnia, AE prowadzących do zaprzestania terapii, SAE uznanych za związane z leczeniem ogółem, AE o podłożu immunologicznym ogółem oraz 3–5. stopnia (Zhou 2018), AE prowadzących do zaprzestania terapii, zgonów przypisanych danemu schematowi leczenia (Chen 2019).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

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

Oszacowania analizy ekonomicznej wykonano oddzielnie dla populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych) oraz w podziale na 3 subpopulacje pacjentów:

- z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w $< 1\%$ komórek nowotworowych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem (PEMBR+CP) w ramach terapii indukcyjnej:

- w populacji niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 1-49% komórek nowotworowych oraz w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ komórek nowotworowych:
 - ze schematem chemioterapii opartym o pochodną platyny (P-CTH), będącym przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej;
- w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych:
 - ze schematem P-CTH,
 - z PEMBR stosowanym w monoterapii.

Analizę ekonomiczną wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Jako uzasadnienie braku uwzględnienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame”. Zarówno dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH i porównania PEMBR+CP vs PEMBR zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (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. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.”

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

W analizie wykorzystano adaptowany do warunków polskich model kohortowy, zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), wykonany w programie MS Excel, z wykorzystaniem programowania VBA. „W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji modelu *Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy in 1L Metastatic Squamous NSCLC (...)*. Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu interwencji i komparatorów do warunków polskich.”

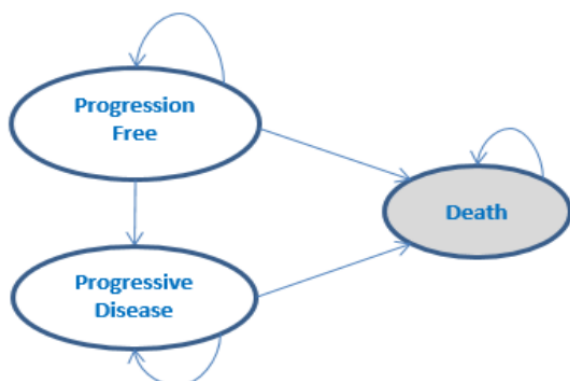
„Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednie wykorzystanie wyników badania w postaci krzywych przeżycia (krzywych Kaplana-Meiera lub ich ekstrapolacji). Rozkład kohorty uzyskiwany jest odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi (...).”

W modelu „rozkład określony jest na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Dodatkowo czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*).” W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

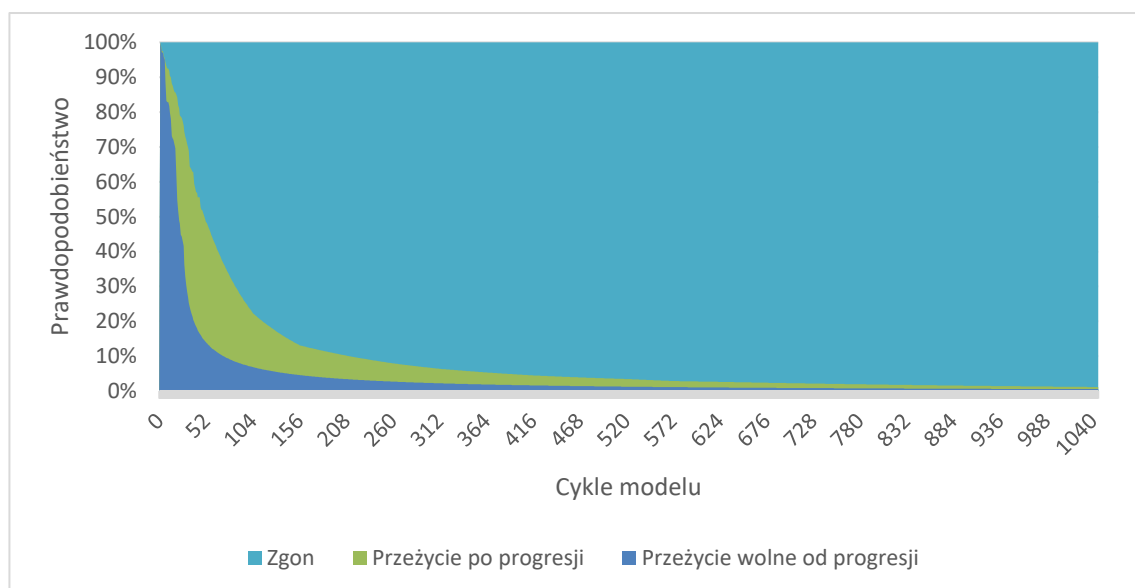
- „brak progresji (*progression-free*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu,
- progresja choroby (*progressive disease*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których stwierdzono progresję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

„Na początku symulacji kohortcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji”. W ramach tego stanu rozróżnia się pacjentów kontynuujących początkowe leczenie oraz pacjentów, którzy porzucili początkowe leczenie. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część przechodzi do stanu „po progresji” lub do stanu „zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie „po progresji” mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.”

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



Rysunek 9. Struktura modelu ekonomicznego



Rysunek 10. Schemat rozkładu kohorty w czasie symulacji modelu

Do każdego stanu uwzględnionego w modelu wnioskodawcy przypisano koszty i użyteczności stanu zdrowia. „Spadek użyteczności oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. „[redacted]” „Efektywność określona jest przez krzywe OS (przeżycie całkowite), PFS (przeżycie wolne od progresji) oraz ToT (czas trwania leczenia).” Uwzględniono również zdarzenia niepożądane (szczegóły opisano w dalszej części niniejszego rozdziału).

W AE wnioskodawcy „[redacted]”

„[redacted]”

Przeżycie całkowite (OS)

- PEMBR+CP vs P-CTH

[redacted]

„[redacted]”

„

[Redacted]

- PEMBR+CP vs PEMBR

[Redacted]

[Redacted]

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

- PEMBR+CP vs P-CTH

W odniesieniu do PFS, stwierdzono „ [Redacted] ”

W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy, w populacji ogólnej [Redacted].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- PEMBR+CP vs PEMBR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Czas trwania leczenia (ToT)

- PEMBR+CP vs P-CTH

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- PEMBR+CP vs PEMBR (subpopulacja PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs) stopnia 3+, które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów stosujących terapię PEMBR+CP, P-CTH lub PEMBR. Częstość występowania AEs dla PEMBR+CP i P-CTH zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy, natomiast dla PEMBR wykorzystano dane z modelu oryginalnego.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Schemat leczenia	Anemia	Neutropenia	Małopłytkowość	Źródło danych
PEMBR+CP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	badanie KN407
P-CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	badanie KN407
PEMBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	badanie KN024

W AE wnioskodawcy nie uwzględniono występowania hiponatremii, której częstość występowania u pacjentów leczonych PEMBR wynosi [redacted]. Jako uzasadnienie wskazano „brak danych dotyczących częstości występowania hiponatremii w ramieniu PEMBR+CP oraz P-CTH (dane tylko dla PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC oraz CRB + PAC/nab-PAC)”.

„Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).”

Pozostałe dane wejściowe

W AE wnioskodawcy uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty monitorowania i progresji choroby,
- koszty podania leków,
- koszty badań genetycznych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dane wejściowe do modelu wnioskodawcy wraz ze wskazaniem ich źródeł.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla populacji ogólnej, PEMBR+CP vs P-CTH

Parametr		Wartość	Źródło danych
Dawki leków	PEMBR+CP	PEMBR: [redacted]	ChPL Keytruda
		Karboplatyną (CRB): [redacted]	Badanie KN407, PTOK 2013
	P-CTH	gemcytabina (GEM): [redacted]	PTOK 2013
		Paklitaksel (PAC): [redacted]	PTOK 2013
		Cisplatyna (CIS): [redacted]	PTOK 2013
		Karboplatyną (CRB): [redacted]	PTOK 2013
		Docetaksel (DCT): [redacted]	PTOK 2013
		Winorelbina (WIN) (w monoterapii): [redacted]	PTOK 2013
		winorelbina (WIN) (w skojarzeniu): [redacted]	PTOK 2013
		niwolumab: [redacted]	ChPL Opdivo
		atezolizumab: [redacted]	ChPL Tactenziaq
	PEMBR w monoterapii	PEMPR: [redacted]	ChPL Keytruda
Horyzont czasowy	dożywotni (20 lat)	złożenie	
Stopa dyskonta	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	
Długość cyklu w modelowaniu	1 tydzień		

Parametr	Wartość	Źródło danych										
Użyteczności	Tabela 26. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Wartość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Progresja</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>		Stan	Wartość	Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych	[redacted]	Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	Progresja	[redacted]		
	Stan	Wartość										
	Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych	[redacted]										
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	[redacted]											
Progresja	[redacted]											
Badanie KN407, Golicki 2010												
Średnia powierzchnia ciała	[redacted]	badanie KN407										
Koszty	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">leków</td> <td>PEMBR</td> <td>[redacted]</td> <td>dane wnioskodawcy</td> </tr> <tr> <td>P-CTH (średnia cena za mg)</td> <td>GEM: [redacted] PAC: [redacted] CIS: [redacted] CRB: [redacted] DCT: [redacted] WIN: [redacted]</td> <td rowspan="2">obwieszczenie MZ z 30.04.2019 r. [redacted], komun kat DGL za okres 3.2018 r.-2.2019 r. [redacted]</td> </tr> <tr> <td>P-CTH (za 3 tyg. terapii)</td> <td>CRB+PAC (w skojarzeniu z PEMBR): [redacted] P-CTH (CRB+PAC): [redacted]</td> </tr> </table>	leków	PEMBR	[redacted]	dane wnioskodawcy	P-CTH (średnia cena za mg)	GEM: [redacted] PAC: [redacted] CIS: [redacted] CRB: [redacted] DCT: [redacted] WIN: [redacted]	obwieszczenie MZ z 30.04.2019 r. [redacted], komun kat DGL za okres 3.2018 r.-2.2019 r. [redacted]	P-CTH (za 3 tyg. terapii)	CRB+PAC (w skojarzeniu z PEMBR): [redacted] P-CTH (CRB+PAC): [redacted]		
	leków		PEMBR	[redacted]	dane wnioskodawcy							
			P-CTH (średnia cena za mg)	GEM: [redacted] PAC: [redacted] CIS: [redacted] CRB: [redacted] DCT: [redacted] WIN: [redacted]	obwieszczenie MZ z 30.04.2019 r. [redacted], komun kat DGL za okres 3.2018 r.-2.2019 r. [redacted]							
		P-CTH (za 3 tyg. terapii)	CRB+PAC (w skojarzeniu z PEMBR): [redacted] P-CTH (CRB+PAC): [redacted]									
	podania leków (koszt świadczenia)	PEMBR+CP: 486,72 PLN PEMBR: 486,72 PLN P-CTH: 378,56 PLN	Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa NFZ									
	kwalifikacji do leczenia	PEMBR+CP: 2 827,96 PLN PEMBR: 2 827,96 PLN	Zarządzenie nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ									
	monitorowania terapii (koszt świadczenia)	PEMBR+CP: 3 927,00 PLN PEMBR: 3 927,00 PLN P-CTH: 270,40 PLN	Zarządzenie Nr 9/2019DGL Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 38/2019/DGL Prezesa NFZ									
	monitorowania progresji choroby (koszt tygodniowy)	Monitorowanie pacjentów po progresji: 75,26 PLN	Zarządzenie Nr 9/2019DGL Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 38/2019/DGL Prezesa NFZ									
	kolejnej linii leczenia	PEMBR+CP: [redacted] PEMBR: [redacted] P-CTH: [redacted]	obwieszczenie MZ z 30.04.2019 r. [redacted], komun kat DGL za okres 3.2018 r.-2.2019 r. [redacted]									
	opieki terminalnej (koszt tygodniowy)	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym: 2 372,87 PLN	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ									
leczenia zdarzeń niepożądanych	anemia: [redacted] neutropenia: [redacted] trombocytopenia: [redacted] PEMBR+CP: [redacted] PEMBR: [redacted] P-CTH: [redacted]	badanie KN407, Statystyki JGP za rok 2016, Ługowska 2012, wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2018, Zarządzenie 22/2018 Prezesa NFZ										

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+CP vs P-CTH w populacji ogólnej (tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych).

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej dla populacji ogólnej, PEMBR+CP vs P-CTH

Parametr	PEMBR+CP	P-CTH
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+CP w miejsce P-CTH jest . Oszacowany ICUR, w perspektywie NFZ, dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH wyniósł . Wartość ta progno opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast .

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

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

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, PEMBR+CP vs P-CTH

Parametr	PEMBR+CP	P-CTH
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+CP w miejsce P-CTH w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych jest . Oszacowany ICUR, w perspektywie NFZ, dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH wyniósł . Wartość ta progno opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast .

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

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

Parametr	PEMBR+CP	PEMBR
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+CP w miejsce PEMBR w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych jest [redacted].

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przeprowadzonej dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w 1-49% komórek nowotworowych.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 w 1-49% komórek nowotworowych, PEMBR+CP vs P-CTH

Parametr	PEMBR+CP [redacted]	P-CTH [redacted]
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+CP w miejsce P-CTH w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w 1-49% komórek nowotworowych jest [redacted]. Oszacowany ICUR, w perspektywie NFZ, dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH wyniósł [redacted]. Wartości te [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

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

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 w < 1% komórek nowotworowych, PEMBR+CP vs P-CTH

Parametr	PEMBR+CP [redacted]	P-CTH [redacted]
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR+CP w miejsce P-CTH w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w < 1% komórek nowotworowych jest [redacted]. Oszacowany ICUR, w perspektywie NFZ, dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH wyniósł [redacted]. Wartość ta [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, wynosi:

⁶ 147 024 PLN/QALY

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+CP vs PEMBR w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, wynosi: [REDACTED].

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili po 1 000 niezależnych symulacji dla populacji ogólnej oraz dla poszczególnych subpopulacji.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez Agencję probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem aktualnej wartości progu efektywności kosztowej: 147 024 PLN/QALY.

W perspektywie NFZ, [REDACTED]

[Redacted text block]

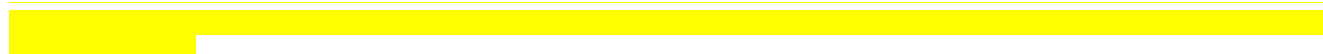
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 32. Parametry badane w jednokierunkowej analizie wrażliwości wnioskodawcy

Numer wariantu	Testowany parametr	Wariant analizy podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Numer wariantu	Testowany parametr	Wariant analizy podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4			[redacted]
			[redacted]
			[redacted]
			[redacted]
5			[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do [redacted], z perspektywy płatnika publicznego dla populacji ogólnej (porównanie PEMBR+CP vs P-CTH).



Subpopulacja z PD-L1 TPS \geq 50%, porównanie PEMBR+CP vs P-CTH



Populacja z PD-L1 TPS \geq 50%, porównanie PEMBR+CP vs PEMBR



Populacja z PD-L1 TPS 1-49%, porównanie PEMBR+CP vs P-CTH

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Populacja z PD-L1 TPS < 1%, porównanie PEMBR+CP vs P-CTH

[Redacted content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy


Tabela 35. 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 wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich kryteriów włączenia zawartych w treści wnioskowanego programu lekowego, m.in. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Dla wszystkich analizowanych populacji przeprowadzono porównanie PEMBR+CP vs P-CTH, natomiast dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych przeprowadzono również porównanie PEMBR+CP vs PEMBR. Przyjęte w AE wnioskodawcy komparatory są zgodne z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA).
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+CP vs P-CTH odnaleziono badania bezpośrednie, natomiast dla porównania PEMBR+CP 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 analizie podstawowej uwzględniono użyteczności oszacowane na podstawie danych z włączonego do AKL badania KN407, ponadto, wykorzystano polski zestaw wartości dla EQ-5D-3L z publikacji Golicki 2010.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 9. AE 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+CP i P-CTH modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badania KN407, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.”;
- „Wnioskowanie o skuteczności schematu P-CTH przeprowadzono na podstawie danych o skuteczności skojarzenia karboplatyny oraz paklitakselu lub nab-paklitakselu, przyjmując że będzie ona reprezentatywna dla ogółu rozważanych schematów leczenia w ramach P-CTH.”;
- „W przypadku komparatora w badaniu KN407 pacjenci otrzymywali maksymalnie 4 trzytygodniowe cykle paklitakselu/nab-paklitakselu oraz karboplatyny. Dlatego po 12 tygodniach krzywa czasu leczenia dla P-CTH przyjmuje zerowe prawdopodobieństwo leczenia. Zgodnie wytycznymi ESMO zalecany czas trwania leczenia chemioterapii skojarzonej ze związkami platyny wynosi od 4 do 6 cykli. W analizie konserwatywnie założono, że czas trwania chemioterapii wyniesie 4 cykle, co może zaniżyć koszt leczenia w ramieniu P-CTH.”;
- „W polskiej praktyce klinicznej w ramach refundacji dla pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym dostępne są leki z grupy PD1/PD-L1: niwolumab oraz atezolizumab. Przyjmując, że mają one zbliżoną skuteczność, w niniejszej analizie, zastąpiono udziały leków PD1/PD-L1 z modelu wyższymi (zgodnie z opinią ekspertów) udziałami leków wykorzystywanych w ramach polskiej praktyki (sumarycznie ok. 90%) i uwzględniono wariant oszacowań bez dostosowania ze względu na *cross-over*.”;
- „W porównaniu PEMBR+CP vs PEMBR przyjęto czas trwania terapii PEMBR wyłącznie na podstawie krzywej PFS. Powyższe ustalono biorąc pod uwagę, że oszacowano krzywą PFS PEMBR przez porównanie pośrednie, natomiast krzywą ToT bezpośrednio w oparciu o dane pacjentów. W związku z czym krzywe te nie są spójne, tzn. krzywa ToT przekracza krzywą PFS w niektórych przedziałach czasowych. Dodatkowo ze względu na zaplanowane w protokole badań KN024 oraz KN042 zakończenie terapii PEMBR po dwóch latach, co nie zostało odzwierciedlone w programie lekowym B.6., krzywa ToT zaniżałaby koszty leczenia PEMBR w dłuższej perspektywie czasowej.”;
- „W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu PEMBR+CP lub komparatorów. W praktyce liczba zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania terapii może być większa od ujętej w modelu.”;
- ;
- „W analizie u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, naliczane są średnie koszty związane z opieką terminalną. Możliwe, że u części pacjentów nie zachodzi konieczność stosowania dodatkowych procedur medycznych związanych z opieką terminalną.”;
- „W oryginalnym modelu pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymywali pembrolizumab w monoterapii, który nie jest refundowany w Polsce w II linii leczenia NDRP. Dodatkowo w kolejnej linii nie uwzględniono atezolizumabu, który refundowany jest w Polsce w II linii leczenia NDRP, zatem odsetki kolejnych linii prezentowane w modelu zastąpiono odsetkami oszacowanymi w analizie wpływu na budżet, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną.”;
- „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.”;

- „Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN407. W związku z charakterem badania wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN407 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla każdego porównania (PEMBR+CP vs P-CTH dla populacji ogólnej i każdej subpopulacji oraz PEMBR+CP vs PEMBR dla subpopulacji z PD-L1 TPS \geq 50%) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, a także analizę kosztów-efektywności. Zdaniem analityków Agencji dla porównania PEMBR+CP vs P-CTH wybór typu analizy jest prawidłowy (na podstawie wyników uzyskanych z bezpośrednich badań klinicznych dla ocenianej interwencji). Natomiast dla porównania PEMBR+CP vs PEMBR (subpopulacja z PD-L1 TPS \geq 50%) w ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z PEMBR stosowanym w monoterapii, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie. W jego wyniku wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii ogółem oraz z powodu radiologicznej progresji choroby w grupie PEMBR + CP/CnP niż w ramieniu PEMBR, a także „wykazano, że stosowanie schematu złożonego PEMBR + CP zamiast monoterapii PEMBR wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia IMAE stopnia 3–5. pod postacią reakcji związanych z infuzją”. Natomiast dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie (patrz rozdz. 4.2.1 AKL niniejszej AWA). 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, a także prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła oraz przedstawiono uzasadnienia przyjętych założeń. W przypadku braku dostępnych danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich oszacowania i implementacji w modelu.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo. Jednakże dokument elektroniczny dołączony do AE wnioskodawcy nie umożliwił wprowadzenia zmian cen poszczególnych leków. W związku z tym, analitycy Agencji nie mieli możliwości implementacji nowych cen leków zgodnie z ostatnią zmianą obwieszczenia MZ (dokonaną po dacie złożenia wniosku).

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego, np: sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG czy „wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy. W związku z przyjęciem dożywnotnego horyzontu czasowego, wynoszącego 20 lat i przekraczającego horyzont badania klinicznego (mediana okresu obserwacji w badaniu KN407 wynosiła 7,8 mies.), konieczne było ekstrapolowanie dostępnych informacji (dotyczących OS, PFS i ToT) na dłuższe okresy czasu. W związku z powyższym, wartości uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów skuteczności i bezpieczeństwa zostały oszacowane na podstawie dopasowanych do dostępnych danych krzywych parametrycznych co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy wartości użyteczności określono na podstawie wielośrodkowego badania KEYNOTE-407 (137 ośrodków w 17 krajach, w tym europejskich, również polskich), jednak nie wskazano odsetka pacjentów pochodzących z Polski lub ogólnie z Europy, w związku z czym mogą nie być w pełni reprezentatywne dla populacji polskiej. Natomiast należy podkreślić, że w analizie podstawowej, do oszacowania uwzględnionych ostatecznie wartości użyteczności wykorzystano również polski zestaw wartości dla EQ-5D-3L (Golicki 2010).

Założenia oraz uwzględnione wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, określono na podstawie wytycznych Agencji, odnalezionych danych literaturowych, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz modelu oryginalnego.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano wartości parametrów dotyczących kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, dla których w ramach AKL wnioskodawcy wykazano

istotną statystycznie większą częstość występowania dla terapii PEMBR+CP w porównaniu z komparatorem. Nie testowano również parametrów odnoszących się do bezpieczeństwa dla monoterapii PEMBR z badania KEYNOTE 042, które zostało uwzględnione w AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca uzasadnił brak uwzględnienia w analizie podstawowej kosztów premedykacji wskazując na niski koszt „doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon” oraz założenie, iż w przypadku terapii z uwzględnieniem PAC, w przypadku podania dożylnego premedykacji „leki te są podawane w szpitalu, a koszt leków stosowanych do premedykacji uwzględniony jest w koszcie podania leku (hospitalizacja jednodniowa lub porada ambulatoryjna)”. Jednakże założeń tych nie przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Po dacie złożenia wniosku nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ. Aktualnie produkty lecznicze GEMCIT (gemcytabina), Sindaxel (paklitaksel) i jeden z produktów Cisplatinum Accord (cisplatyna) nie są ujęte na liście leków refundowanych. Natomiast zmianie uległy ceny produktów: Paclitaxelum Accord (EAN: 5909991037086), Paclitaxel Kabi (EAN: 5909990874361) i Docetaxel – Ebewe (EAN: 5909990777006, EAN: 5909990777020, EAN: 5909990850280). Model elektroniczny dołączony do AE wnioskodawcy nie dawał możliwości uwzględnienia zaistniałych zmian w obwieszczeniu, w związku z czym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej, „w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń”, wnioskodawca przeprowadził następujące działania: „przeprowadzono systematyczne testowanie modelu”, „przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów” oraz „sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych”. Wnioskodawca wskazał, iż wszystkie błędy zidentyfikowane podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Jednakże nie przedstawiono wyników przeprowadzonej walidacji wewnętrznej, wobec czego, analitycy Agencji nie mogli zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji zewnętrznej, „w celu oceny poprawności zastosowanego modelowania porównano krzywe przeżycia dla P-CTH otrzymane w modelu na podstawie przyjętych założeń z krzywymi przeżycia raportowanymi w uwzględnionych publikacjach” (Abernethy 2017, Mudad 2017, Socinski 2012). „Krzywe przeżycia z badań oraz te z modelu rozbiegają się, jednak po zmianie opcji na dostosowanie dwuetapowe ze względu na *cross-over*, wyniki dla komparatora otrzymane w modelu nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych na podstawie danych pochodzących z publikacji.”

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono analizę ekonomiczną (Insigna 2019), która została przeprowadzona na tym samym modelu, co wykorzystany w AE wnioskodawcy. „Ze względu na zastosowanie tego samego modelu, uzyskane wyniki są zbliżone. Różnice wynikają głównie z następujących różnic w założeniach:

- w analizie Insigna 2019 uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu,
- w niniejszej analizie użyteczności obliczone zostały z wykorzystaniem polskiej taryfy, natomiast w wyniku z publikacji Insigna 2019 uzyskano przy zastosowaniu użyteczności amerykańskich,

- w modelowaniu porównania z pembrolizumabem w monoterapii zastosowano odmienne wartości współczynników HR.”

Należy zauważyć, iż wartości użyteczności uzależnione od czasu zgonu były testowane w ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Ponadto, wskazano, iż odnaleziono również publikację Chouaid 2019 przedstawiającą wyniki analizy PEMBR stosowanego w monoterapii NDRP u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym oraz poziomem ekspresji PD-L1 \geq 50% (patrz rozdz. 7.2. AE wnioskodawcy).

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 wykazały, iż w perspektywie NFZ, [redacted], w populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych), zastosowanie wnioskowanej technologii (schemat PEMBR+CP) w miejsce P-CTH [redacted]. [redacted] w przypadku subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w \geq 50% komórek nowotworowych, w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w 1-49% komórek nowotworowych oraz w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $<$ 1% komórek nowotworowych. Natomiast w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w \geq 50% komórek nowotworowych, schemat PEMBR+CP w porównaniu z PEMBR podawanym w monoterapii [redacted].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największe niepewności AE wnioskodawcy wynikają przede wszystkim z uwzględnionych [redacted]. Należy zauważyć, iż dla przyjętej w AE wnioskodawcy długości horyzontu czasowego nie było dostępnych długookresowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, w związku z czym konieczne było ich ekstrapolowanie.

Ponadto, wykazany w ramach AKL wnioskodawcy brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie PEMBR+CP z PEMBR podawanym w monoterapii w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w \geq 50% komórek nowotworowych i związana z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego tych technologii, może wpływać na niepewność przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania schematów PEMBR+CP 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 paklitakselem i karboplatiną w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia w stadium uogólnienia dorosłych pacjentów z przerzutowym, nie drobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym”, którzy spełniają kryteria określone we wnioskowanym programie lekowym.

„Analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD-L1 (...) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.”

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy na lata 2020-2021 zakładając, że produkt Keytruda zostanie objęty refundacją od 1 stycznia 2020 r.

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Keytruda nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ stosuje chemioterapię opartą na związkach platyny (P-CTH) oraz 100% pacjentów z ekspresją $\geq 50\%$ stosuje pembrolizumab w monoterapii (PEMBR). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Keytruda objęta będzie finansowaniem w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej: 1143.0, Pembrolizumab. Założono, że wszyscy pacjenci z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ będą stosowali pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PEMBR+CP), natomiast pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ będą stosowali PEMBR+CP (50% pacjentów) lub PEMBR (50% pacjentów). Wnioskodawca przyjął, że w każdym tygodniu danego roku, terapię będzie rozpoczynała taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej.

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozd. 4 AWB wnioskodawcy i 6.3.2. AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią pacjenci z NDRP o typie płaskonabłonkowym w IV stopniu zaawansowania, z mutacją PD-L1 na komórkach nowotworowych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego w tym kierunku. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w ramach obliczeń własnych wnioskodawcy, w oparciu o różne źródła danych (przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed (w tym MEDLINE) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej).

W celu uzyskania liczby chorych na raka płuca wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów od 1999 do 2016 r. Do szacowania prognoz na lata 2017-2022 wykorzystano trend liniowy. W analizie podstawowej poszczególne dane dotyczące odsetka pacjentów przyjmowano lub szacowano na podstawie odnalezionych publikacji. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły.

Tabela 36. Dane wykorzystane do oszacowania populacji docelowej

Pacjenci	Wartość	Źródło
z NDRP	85%	najczęściej wskazywany odsetek wśród 27 odnalezionych publikacji
z NDRP w IV stadium	60,5%	Ramlau 2017
z nawrotem choroby	33,2%	Sugimura 2007
z rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym	46,3%	średnia ważona wartości z publikacji Adamowicz 2017, Socha 2013, Kasprzyk 2015, Opoka 2013
leczeni w I linii	77,9%	średnia ważona wartości z publikacji Gridelli 2011, McKay 2016, Reinmunth 2013, Abernethy 2017
stopień sprawności w skali ECOG 0-1	74,6	średnia ważona wartości z publikacji Barni 2015, Carrato 2014, Schuette 2015, Lee 2018, de Castro 2017, Peters 2017, Czyżykowski 2016
wykonujący test w celu określenia stopnia ekspresji PD-L1		
z ekspresją PD-L1 <1%	35,5%	Paz-Ares 2018
z ekspresją PD-L1 1-49%	37,8%	
z ekspresją PD-L1 ≥50%	26,7%	

Każdy z powyższych parametrów był również testowany w ramach analizy wrażliwości (patrz. rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

Wnioskodawca na podstawie wyników analizy wrażliwości określił minimalny i maksymalny wariant analizy.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków (pembrolizumabu oraz chemioterapii: gemcytabina (GEM) paklitaksel (PAC), cisplatyna (CIS), karboplatyna (CRB), docetaksel (DCT), winorelbina (WIN)), monitorowania i diagnostyki, monitorowania po progresji, podania leku, kwalifikacji do programu lekowego, kolejnej linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że „pacjenci z ekspresją PD-L1 <50% komórek będą stosować chemioterapię opartą na związkach platyny (P-CTH). Ponadto założono, że 100% pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50% będzie stosowało pembrolizumab w monoterapii (...)”. „Rozpowszechnienie schematów chemioterapii w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012” oraz Barni 2015.

W scenariuszu nowym, rozpowszechnienie PEMBR+CP oparto o założenia własne wnioskodawcy.

Tabela 37. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Populacja pacjentów z PD-L1 <50%		
PEMBR+CP	0%	100%
PEMBR		0%
GEM+CIS		0%
GEM+CRB		0%
DCT+CIS		0%
PAC+CIS		0%
DCT+CRB		0%
PAC+CRB		0%
WIN+CIS		0%
WIN+CRB		0%

Populacja pacjentów z PD- L1 ≥50%		
PEMBR+CP	0%	50%
PEMBR		50%

Alternatywne wartości udziałów PEMBR+CP (w zakresie 0-100%) zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Dane dotyczące dawkowania leków oraz koszty monitorowania i diagnostyki, monitorowania po progresji, podania leku, kwalifikacji do programu lekowego, kolejnej linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej (patrz. rozdz. 5 niniejszej AWA).

W kolejnych liniach leczenia „uwzględniono możliwość zastosowania w II linii niwolumabu lub atezolizumabu (komentarz analityka Agencji: NIVO lub ATEZ) w ramach programu lekowego B.6. Przyjęto, że rozpowszechnienie niwolumabu oraz atezolizumabu w II linii leczenia po P-CTH będzie na poziomie

” Udziały niwolumabu, atezolizumabu i chemioterapii w II linii oparto o założenia własne wnioskodawcy (w ramach P-CTH analizowano DCT, GEM oraz VIN – ich rozpowszechnienie (odpowiednio) przyjęto na podstawie publikacji Gridelli 2011 i obliczeń własnych wnioskodawcy).

Natomiast, „rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu PEMBR + CP lub PEMBR w monoterapii w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii P-CTH w I linii leczenia na podstawie danych przedstawionych w rozdziale 2.6.” AWB wnioskodawcy oraz niniejszego rozdziału AWA (patrz. tabela powyżej).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki dla populacji ogólnej

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – populacja ogólna

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

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – populacja ogólna – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	[mIn PLN]		[mIn PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanej interwencji ^A				
Koszty pozostałe ^B				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanej interwencji ^A				
Koszty pozostałe ^B				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanej interwencji ^A				
Koszty pozostałe ^B				
Koszty sumaryczne				

^A – koszty pembrolizumabu i chemioterapii

^B – koszty według modelu elektronicznego: podania leków, testów genetycznych, monitorowania terapii, kolejnych linii leczenia, po progresji choroby, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych

Wyniki AWB wnioskodawcy (z perspektywy płatnika publicznego) wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [redacted] łącznych wydatków. Wydatki w I roku refundacji [redacted] o [redacted] PLN ([redacted]: o [redacted] PLN), a w II roku refundacji o [redacted] PLN ([redacted]: o [redacted] PLN).

Wyniki dla subpopulacji pacjentów

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – z podziałem na subpopulacje

Populacja	Subpopulacja z PD-L1 < 1%		Subpopulacja z PD-L1 1-49%		Subpopulacja z PD-L1 ≥ 50%	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – z podziałem na subpopulacje – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	PD-L1 < 1%		PD-L1 1-49%		PD-L1 ≥ 50%	
	[redacted] [mln PLN]		[redacted] [mln PLN]		[redacted] [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanej interwencji ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe ^B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanej interwencji ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe ^B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanej interwencji ^A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe ^B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^A – koszty pembrolizumabu i chemioterapii; w scenariuszu istniejącym – w subpopulacjach PD-L1 < 1% i PD-L1 1-49% [redacted], a w subpopulacji PD-L1 ≥ 50% - [redacted].

^B – koszty według modelu elektronicznego: podania leków, testów genetycznych, monitorowania terapii, kolejnych linii leczenia, po progresji choroby, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 wyniki AWB wnioskodawcy (z perspektywy płatnika publicznego) również wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [redacted] łącznych wydatków o:

- [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w I roku i [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 < 1%;

- [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w I roku i [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 1-49%;
- [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w I roku i [redacted] PLN ([redacted]: [redacted] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione, natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał różne źródła danych (KRN oraz liczne publikacje) oraz ekstrapolował dane, co wpływa na niepewność tych oszacowań.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.
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?	?	Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię nie jest możliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL oraz AE wnioskodawcy w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ wnioskowaną technologię porównano z pembrolizumabem w monoterapii oraz z chemioterapią, natomiast w AWB przyjęto, że w tej subpopulacji żaden pacjent aktualnie nie przyjmuje chemioterapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych, w tym przeszłej sprzedaży leku Keytruda nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii lekowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wnioskodawca w pierwszym roku refundacji zadeklarował zgodnie z przedłożonym wnioskiem [redacted] opakowań, natomiast w drugim roku – [redacted] opakowań. Powyższe ilości nie pokrywają zapotrzebowania, jakie generowałaby wskazana przez wnioskodawcę populacja docelowa (patrz. rozdz. 6.2. niniejszej AWA).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej już grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych i wrażliwości. Nie testowano wariantu, w którym pacjenci z subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ mogliby otrzymywać jako technologię alternatywną chemioterapię.

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 + CP i 50% pacjentów będzie stosować PEMBR w monoterapii. Ze względu na niepewność przyjętego rozpowszechnienia PEMBR + CP, 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 na podstawie badania Gridelli 2011 oraz na podstawie przyjętych założeń o możliwości stosowania niwolumabu i atezolizumabu wśród tych pacjentów. Liczbę pacjentów stosujących NIVO w II linii leczenia ustalono zgodnie z aktualną liczbą pacjentów leczoną tym lekiem w ramach PL B.6., założono, [REDACTED]
- Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii pembrolizumabem oraz chemioterapii wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano szereg ograniczeń mogących mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdziale powyżej). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Jak wskazał wnioskodawca, część parametrów wykorzystanych do szacowania liczebności populacji docelowej pochodziła ze źródeł zagranicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać sytuacji populacji polskiej.

Podkreślić należy fakt, że odsetek pacjentów wykonujących test w celu określenia ekspresji PD-L1 przyjęto na podstawie [REDACTED].

W AKL oraz AE wnioskodawcy chemioterapia jest jednym z komparatorów w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast w AWB (np. w ramach analizy wrażliwości) wnioskodawca nie uwzględnił scenariusza, w którym pacjenci ci mogliby otrzymywać chemioterapię jako technologię alternatywną.

Ponadto, w swojej analizie wnioskodawca wskazał, że w przypadku terapii docetakselem oraz paklitakselem, stosuje się premedykację (deksametazonem, difenhydraminą oraz cymetydyną lub ranitydyną). Natomiast jej koszty nie zostały uwzględnione zarówno w wariantcie podstawowym analizy, jak i w analizie wrażliwości. Wnioskodawca jako uzasadnienie wskazał niewielki odsetek pacjentów stosujących premedykację przed terapią docetakselem (2,7% w scenariuszu istniejącym, 0% w scenariuszu nowym) oraz, w przypadku premedykacji przed terapią paklitakselem, założenie, że „leki te są podawane w szpitalu, a koszt leków stosowanych do premedykacji uwzględniony jest w koszcie podania leku (hospitalizacja jednodniowa lub porada ambulatoryjna)”.

Ograniczenie stanowi również fakt, że rozpowszechnienie PEMBR+CP w populacji docelowej ustalono w oparciu o założenia własne.

Podczas sprawdzanie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy zidentyfikowano rozbieżność w zakresie kosztów działań niepożądanych leczenia pembrolizumabem oraz chemioterapii – w opisie analizy wskazano: koszt AE – PEMBR: [redacted], koszt AE – P-CTH: [redacted], natomiast w modelu: koszt AE – PEMBR: [redacted], koszt AE – PCTH: [redacted] (tak jak w opisie analizy ekonomicznej oraz modelu elektronicznym AE). Powyższą rozbieżność analitycy Agencji uznali za omyłkę pisarską wnioskodawcy.

Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dn. 20.12.2019 r.) wśród leków refundowanych nie znajdują się produkty GEMCIT uwzględnione w szacowaniu kosztów gemcytabiny, Sindaxel – uwzględnione w szacowaniu kosztów paklitakselu oraz jeden z produktów Cisplatinum Accord (EAN: 5909990838752) – uwzględniony w szacowaniu kosztów cisplatyny. Ponadto zmieniła się wysokość limitu finansowania produktów: Paclitaxel Kabi (EAN: 5909990874361), Paclitaxelum Accord (EAN: 5909991037086), Carbomedac (EAN: 5909990816156), Carboplatin – Ebewe (EAN: 5909990450039, EAN: 5909990662753, EAN: 5909990450022, EAN: 5909990450015), Carboplatin Pfizer (EAN: 5909990477418), Docetaxel - Ebewe (EAN: 5909990777006, EAN: 5909990777020, EAN: 5909990850280). Uwzględnienie powyższych zmian nie ma istotnego wpływu na wyniki AWB (<0,02% różnicy w wynikach inkrementalnych).

Wnioskodawca szacując ceny poszczególnych technologii w wariantach [redacted] uwzględniał dane sprzedażowe (uzyskane z serwisu IkarPro). Należy jednak mieć na uwadze, iż dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ w związku z aktualnie obowiązującymi [redacted] dla analizowanych leków.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki stanowiące największe odchylenie od wariantu podstawowego analizy przedstawiono pogrubioną czcionką.

Wyniki dla populacji ogólnej

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne – perspektywa NFZ

Parametry	Wartość	[mln PLN]	
		I rok	II rok
Wariant podstawowy			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miało testowanie maksymalnego wariantu analizy, tj. [REDACTED], dla którego wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się o ~21% w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDACTED]. Podobny wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych miało również testowanie wariantu, w którym przyjęto, że [REDACTED].

Najniższe wydatki uzyskano w przypadku testowania wariantu minimalnego analizy, tj. [REDACTED], gdzie koszty inkrementalne w stosunku do wariantu podstawowego analizy były mniejsze o ~43% w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDACTED]. Podobny wpływ na zmniejszenie kosztów inkrementalnych miało przyjęcie [REDACTED].

Wyniki dla subpopulacji pacjentów

Wnioskodawca w rozdz. 4.3., 4.4. oraz 4.5. swojej AWB przedstawił wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych subpopulacji.

W subpopulacjach pacjentów z PD-L1 <1 oraz 1-49%, analogicznie jak w populacji ogółem:

- największy wpływ na wyniki miało [REDACTED], dla którego wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się o ~21% w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDACTED].

- najniższe wydatki uzyskano w przypadku [REDACTED], gdzie koszty inkrementalne w stosunku do wariantu podstawowego analizy były mniejsze o ~43% w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDACTED].

Natomiast, w subpopulacji pacjentów z PD-L1 ≥50% największy wpływ na wyniki miało testowanie założenia, że [REDACTED].

W wariantcie tym wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego zwiększyły się dwukrotnie w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDACTED]. Najniższe wydatki uzyskano testując [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 [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted], zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej, jak i rozpatrywanych subpopulacji. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpływał na zmianę wnioskowania.

Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię” i uznał, że perspektywa NFZ i perspektywa wspólna są tożsame. Nie przedstawiano wyników (zarówno w analizie wnioskodawcy, jak i w modelu elektronicznym) perspektywy uwzględniającej współpłacenie pacjenta.

Główne ograniczenia analizy wynikają z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego między innymi na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy oraz niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej. Jednocześnie testowanie w analizie wrażliwości związanych z tym parametrów miało największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego. W populacji ogólnej i subpopulacjach z PD-L1 <1 oraz 1-49% największy wpływ na wyniki miało [redacted], natomiast w subpopulacji z PD-L1 ≥50% – założenie, że [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono potencjalne rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowodowałoby uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10: C34)”, wykazanych w analizie wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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 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: „Punkt 1.2 przewiduje kwalifikowanie chorych z ekspresją PD-L1 w poniżej 1% komórek nowotworowych, co jest nieuzasadnione.”

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 13.01.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pembrolizumab, Keytruda, squamous non-small-cell lung cancer/carcinoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje.

Wszystkie rekomendacje były pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami, za wyjątkiem rekomendacji angielskiej (NICE) co do refundacji standardowej (rekomendacja NICE była pozytywna wyłącznie w ramach Cancer Drug Fund pod warunkiem ograniczenia czasu leczenia do 2 lat). W większości rekomendacji wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu (PEMBR + karboplatyna i paklitaksel/nab-paklitaksel) w porównaniu do standardowej chemioterapii w zakresie poprawy OS i PFS, z zastrzeżeniem o ograniczonych dowodach na skuteczność długoterminową. Rekomendacje kanadyjska, niemiecka i szkocka (CADTH 2020, GBA, IQWIG 2019, SMC 2019) wskazały na brak wystarczających dowodów/brak korzyści w porównaniu ocenianej terapii z pembrolizumabem w monoterapii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem	Rekomendacja: pozytywna pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej terapii i uzyskania realnego do przyjęcia wpływu na budżet. Uzasadnienie: Poza powyższymi warunkami, pacjenci kwalifikowani do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu powinni mieć dobry status sprawności, a leczenie powinno być przerwane po 2 latach ciągłego podawania leku lub wcześniej w przypadku progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu w porównaniu z karboplatyną i paklitakselem (klinicznie istotna poprawa w zakresie OS, umiarkowana poprawa w PFS, akceptowalna toksyczność terapii i brak negatywnego wpływu na jakość życia). Wskazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w zaproponowanej cenie w porównaniu do karboplatyny i paklitakselu nie może zostać uznany jako efektywny kosztowo. Uznano, że pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest mniej skuteczny i droższy w porównaniu do pembrolizumabu w monoterapii w subpopulacji pacjentów z PD-L1 \geq 50%.
GBA, IQWIG 2019 (Niemcy)	Leczenie I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Korzyść z terapii pembrolizumabem w skojarzeniu rozważano biorąc pod uwagę dwa wskazania: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PD-L1 < 50%: odpowiednią terapią porównawczą jest cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z winorelbina, gemcytabiną, docetakselem lub paklitakselem oraz karboplatyna w skojarzeniu z nab-paklitakselem. Dodatkowa korzyść ocenianej technologii została udowodniona. • pacjenci z PD-L1 \geq 50%: odpowiednią terapią porównawczą jest pembrolizumab w monoterapii. Dodatkowa korzyść ocenianej technologii nie została udowodniona.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Leczenie I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem	<p><u>Rekomendacja:</u> w standardowej refundacji NICE nie rekomenduje ocenianej technologii lekowej. Natomiast rekomenduje jej finansowanie w ramach Cancer Drug Fund 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Refundacja standardowa: Niepewność co do długoterminowej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (bardzo krótki okres obserwacji dla danych z badania KEYNOTE-407). ICER nie osiąga poziomu odpowiadającego kosztowej użyteczności. Cancer Drug Fund: Dane skuteczności klinicznej oceniono jako niedojrzałe, a użyteczność kosztową jako bardzo niepewną, natomiast uznano, że wnioskowana technologia może przedłużać życie w porównaniu do chemioterapii standardowej. Wskazano, że pembrolizumab w skojarzeniu poprawia przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji w porównaniu z chemioterapią standardową, natomiast nie jest pewne jak duże są to korzyści (ograniczone dane kliniczne). W rekomendacji powołano się na niezaspokojone potrzeby opcji leczenia w analizowanym rozpoznaniu.</p>
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna pod warunkiem stosowania wyłącznie u pacjentów ze statusem PD-L1 <50% lub u tych, u których ocena PD-L1 nie była możliwa. Leczenie pembrolizumabem podlega ograniczeniu w zakresie czasu terapii – do dwóch lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazano na korzyść kliniczną w postaci wydłużenia PFS i OS w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss (The Federal Joint Committee), IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC – Scottish Medicines Consortium.

Ponadto, NCPE prowadzi aktualnie ocenę pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP. 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].

AWMSG w związku ze spełnieniem przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG, tj. prowadzoną oceną NICE, odstąpiło od oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP [AWMSG 2019].



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 fiolel. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (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) z paklitaksellem oraz pembrolizumab w monoterapii. Według wytycznych klinicznych, w ocenianym wskazaniu zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na platynie, w tym w raku płaskonabłonkowym – z paklitaksellem, natomiast w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - monoterapii pemetreksedem. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, chemioterapia i monoterapia pembrolizumabem są także technologiami najczęściej stosowanymi w ocenianym wskazaniu w Polsce

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badania RCT porównujące PEMBR+CP/CnP vs CP/CnP w populacji pacjentów z SCC, 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 porównanie pośrednie porównujące PEMBR+CP/CnP z monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Dla porównania PEMBR+CP/CnP vs CP/CnP wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS i PFS w populacji pacjentów z SCC, a także wśród wydzielonych z powyższej populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 <1%, 1-49% i $\geq 50\%$ (z wyjątkiem OS dla subpopulacji PD-L1 $\geq 50\%$). Również estymowane 12 miesięczne przeżycie całkowite było wyższe u chorych leczonych PEMBR+CP/CnP (zakres 63-66%) względem chorych leczonych CP/CnP (zakres 43-51%). Wykazano także istotną statystycznie poprawę w globalnej ocenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 zarówno w 9 jak i 18 tyg. terapii.

Dla porównania PEMBR+CP vs monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [redacted]

Analiza bezpieczeństwa

Między PEMBR+CP w porównaniu z CP wykazano istotne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (IMAE, ang. *immune-mediated adverse events*) ogółem oraz IMAE 3–5 stopnia. Dla tego porównania, w grupie leczonej CP, wykazano również istotną statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów: biegunki i bólu stawów ogółem, oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc.

Dla porównania PEMBR+CP vs monoterapią PEMBR w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, wykazano różnice znamienne statystycznie w ocenie bezpieczeństwa w analizowanych zdarzeniach niepożądanych na niekorzyść PEMBR+CP dla ryzyka wystąpienia zaparc i nudności oraz IMAE stopnia 3–5 pod postacią reakcji związanych z infuzją, natomiast na niekorzyść monoterapii PEMBR dla ryzyka wystąpienia duszności.

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 analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, w IV stopniu zaawansowania i z brakiem wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie PEMBR+CP w ramach terapii indukcyjnej:

- w populacji niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 oraz w subpopulacjach z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, 1-49% i $< 1\%$ komórek nowotworowych, ze schematem chemioterapii opartym o pochodną platyny (P-CTH), będącym przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej;
- w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych: ze schematem P-CTH oraz z PEMBR stosowanym w monoterapii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla PEMBR+CP w porównaniu z P-CTH wyniósł:

- [redacted] w ogólnej populacji pacjentów (niezależnie od liczby komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1). Wartość ta [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast [redacted];
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1: $< 1\%$. Wartość ta [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast [redacted].
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1: 1-49%. Wartości te [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- [redacted] w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z obu analizowanych perspektyw. Wartość ta [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, natomiast [redacted].

Stosowanie PEMBR+CP w miejsce PEMBR w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych jest [redacted].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największe niepewności AE wnioskodawcy wynikają przede wszystkim z uwzględnionych [redacted]. Należy zauważyć, iż dla przyjętej w AE wnioskodawcy długości horyzontu czasowego nie było dostępnych długookresowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, w związku z czym konieczne było ich ekstrapolowanie.

Ponadto, wykazany w ramach AKL wnioskodawcy brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie PEMBR+CP z PEMBR podawanym w monoterapii w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych i związana z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego tych technologii, może wpływać na niepewność przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania schematów PEMBR+CP vs PEMBR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) skojarzonego z paklitakselem i karboplatiną w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia w stadium uogólnienia dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają kryteria określone

we wnioskowanym programie lekowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami z każdej analizowanej perspektywy bez względu na [REDAKTOWANE] zarówno w populacji ogółem jak i w analizowanych subpopulacjach o określonym odsetku ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$. Wydatki w I roku refundacji w populacji ogółem [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN), a w II roku refundacji o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN).

Wydatki w poszczególnych subpopulacjach [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w I roku i o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 $< 1\%$; o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w I roku i o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 1-49% oraz o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w I roku i o [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]: o [REDAKTOWANE] PLN) w II roku w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy w populacji ogółem oraz w subpopulacjach pacjentów z PD-L1 < 1 oraz 1-49%, miało testowanie [REDAKTOWANE], dla którego wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się o $\sim 21\%$ w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariantcie [REDAKTOWANE]. Natomiast w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ największy wpływ na wyniki miało testowanie założenia, że [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenia analizy wynikają z kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartego między innymi na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy oraz niepewności oszacowania populacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

- 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:

- „Punkt 1.2 przewiduje kwalifikowanie chorych z ekspresją PD-L1 w poniżej 1% komórek nowotworowych, co jest nieuzasadnione.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie odnalezione rekomendacje (cztery) były pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami, za wyjątkiem rekomendacji angielskiej (NICE) co do refundacji standardowej (rekomendacja NICE była pozytywna wyłącznie w ramach Cancer Drug Fund pod warunkiem ograniczenia czasu leczenia do 2 lat). W większości rekomendacji wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu (PEMBR + karboplatyna i paklitaksel/nab-paklitaksel) w porównaniu do standardowej chemioterapii w zakresie poprawy OS i PFS, z zastrzeżeniem o ograniczonych dowodach na skuteczność długoterminową. Rekomendacje kanadyjska, niemiecka i szkocka (CADTH 2020, GBA, IQWiG 2019, SMC 2019) wskazały na brak wystarczających dowodów/brak korzyści w porównaniu ocenianej terapii z pembrolizumabem w monoterapii.

Na stronie NCPE wskazano, iż ocena PEMBR w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP jest aktualnie prowadzona – zarekomendowano przeprowadzenie pełnego raportu HTA oceniającego skuteczność kliniczną i efektywność kosztową w porównaniu z obecnym standardem terapeutycznym.

AWMSG w związku z prowadzoną oceną NICE, odstąpiło od oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu I linii przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP.

Uwagi dodatkowe

Warto zauważyć, że ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski) wskazał, iż: „Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii jest lepiej tolerowane. Uważam, że dodanie chemioterapii do pembrolizumabu zwiększa toksyczność w porównaniu do immunoterapii oraz uniemożliwia zastosowanie chemioterapii w leczeniu drugiej linii po niepowodzeniu immunoterapii. Wartość paliatywnego leczenia, jakim jest postępowanie w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca powinna uwzględniać wskaźniki skuteczności przeciwnowotworowej oraz tolerancji.”

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. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Paz-Ares 2018 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2040–2051
- Paz-Ares 2018 Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, Cay Senler F, Fülöp A, Rodriguez-Cid J, Sugawara S, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Shentu Y, Kowalski D. (2018) Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 36(15_suppl):105–105
- Halmos 2018 Halmos B, Luft A, Majem M, Hui R, Corre R, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Çiçin İ, Robinson A, Kato T, Cheng Y, Kowalski D, Li X, Lubiniecki G, i in. (2018) MA10.08 Choice of Taxane and Outcomes in the KEYNOTE-407 Study of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Metastatic Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 13(10):S391
- Mok 2019a Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G, i in. (2019) Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 0(0)
- Mok 2019b Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G de, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Caglevic C, Karaszewska B, Dang T, Yin L, i in. (2019) 102O Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1–positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 30(Supplement_2):
- Addeo 2019 Addeo A, Banna GL, Metro G, Di Maio M. (2019) Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Front Oncol* 9:264.
- Zhou 2018 Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, Fang W, Yang Y, Hou X, Huang Y, Zhao H, Hong S, Zhang L. (2018) Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* 6(1):155
- Chen 2019 Chen R, Hou X, Yang L, Zhao D. (2019) Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 10(4):607–623

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
- 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, *Ann Oncol.* 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, *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Supplement_4): iv192-iv237
- NCCN 2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, ver. 4.2019 (April 29, 2019)
- PTOK 2019 Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al., Cancer of the lung, pleura and mediastinum, *Oncol Clin Pract* 2019; 15
- SEOM 2018 Majem M, et al., SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018), *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan;21(1):3-17
- SIGN 2014 SIGN 137, Management of lung cancer, A national clinical guideline, 2014
- NICE 2019 NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 28.05.2019

GBA, IQWiG 2019	https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a19-62-pembrolizumab-squamous-nsclc-combination-chemotherapy-addendum-to-commission-a19-31.12468.html
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta600
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2187/
CADTH 2020	https://cadth.ca/keytruda-squamous-nsclc-details

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda
IkarPro	https://ikarpro.pl/pl/#/ (data dostępu: 20.12.2019 r.)
Obwieszczenie MZ z dn. 30.04.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.38)
Obwieszczenie MZ z dn. 20.12.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.105)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Kraków 2019;

Tabela 46. 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
Program lekowy: pembrolizumab							
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
Chemioterapia: cisplatyna							
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
Chemioterapia: cyklofosfamid							
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
Chemioterapia: docetaksel							
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
Chemioterapia: doksorubicyna							
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
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriblastina 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
Chemioterapia: epirubicyna							
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
Chemioterapia: etopozyd							
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
Chemioterapia: gemcytabina							
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
Chemioterapia: ifosfamid							
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
Chemioterapia: irinotekan							
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
Chemioterapia: karboplatyna							
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
Chemioterapia: lanreotyd							
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
Chemioterapia: metotreksat							
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
Chemioterapia: mitomycyna							
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
Chemioterapia: oktreetyd							

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 rozpuszczaln k 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 rozpuszczaln k 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 rozpuszczaln k 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
Chemioterapia: paklitaksel							
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
Chemioterapia: pemetreksed							
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
Chemioterapia: topotekan							
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
Chemioterapia: winkrystyna							
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
Chemioterapia: winorelbina							
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
Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Nave bine, 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