



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:
rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.108.2020

Data ukończenia: 24 września 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB) 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

ACC	rak gruczołowo-torbielowaty (ang. adenoid cystic carcinoma)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. Progression-free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	14
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	15
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.09.2020, znak PLD.4530.2525.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 28.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek oraz stanowisko Konsultanta opiniującego:

- rak płaskonabłonkowy tchawicy, podtyp brodawkowaty p16+ (możliwy związek nowotworu z HPV);
- ze względu na rozległość nawrotu oraz otrzymane leczenie miejscowe (radiochemioterapia) nie jest możliwa ponowna radioterapia i/ lub leczenie chirurgiczne;
- przebieg leczenia – jak w opinii Konsultanta:

„Chory z ustalonym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego tchawicy – w 2018 otrzymał radykalną radiochemioterapię (2x cisplatyna/winorelbina+66Gy/33fr) na obszar klatki piersiowej i zajętych węzłów chłonnych nadobojczykowych. Obecnie w kontrolnych badaniach obrazowych i PET – nawrót węzłowy obustronnie we wnękach płuc, obejmujący węzły chłonne okna aortalno-płucnego, bez cech rozsiewu. Oznaczony z guza poziom ekspresji PD-L1=3%.

Wskazane leczenie systemowe – ze względu na rzadkość choroby, trudno jest zaproponować standard postępowania, jednak przez analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, najbardziej uzasadnione jest postępowanie polegające na skojarzeniu chemioterapii oraz inhibitora punktu kontrolnego układu immunologicznego, np. pembrolizumabu. Proponowany schemat karboplatyna AUC6 + paklitaksel 200 mg/m² x 4 w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg co 3 tygodnie; po 4 cyklach leczenia kontynuacja w postaci pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni jest zgodny z planem badania klinicznego Keynote-407.

Brak alternatywnych metod finansowanych przez NFZ.”

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny we wskazaniu ocenianym tj. w raku płaskonabłonkowym tchawicy ani we wskazaniu do niego zbliżonym.

Problem zdrowotny

Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie. Najczęstszym nowotworem tchawicy jest rak płaskonabłonkowy (SCC). Drugim co do częstości jest nowotwór wywodzący się z gruczołów ślinowych rak gruczołowo-torbielowaty (ACC). W analizie *Piórek 2016* wśród chorych z nowotworem złośliwym tchawicy u 54% pacjentów rozpoznano raka płaskonabłonkowego, 24% raka gruczołowo-torbielowatego, a u 16 (22%) inne typy histopatologiczne. Natomiast w publikacji *Napieralska 2016* odsetek chorych z typem SCC nowotworu tarczycy wynosił 63,8%, z typem ACC 15,5%, pozostałe typy 20,7%.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2013-2017 w Polsce zarejestrowano łącznie 154 przypadki zachorowań, oraz 141 zgonów oznaczonych kodem „C33 nowotwór złośliwy tchawicy”.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W publikacji *Piórek 2016* w polskiej populacji (do badania włączono 74 chorych, w tym 54% z SCC) mediana przeżycia bez progresji (PFS) u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego wyniosła 21,3 miesiąca. U pacjentów niezależnie od typu histologicznego raka tchawicy u których stosowano radiochemioterapię lub radioterapię jako samodzielną metodę leczenia radykalnego mediana PFS wyniosła 21,3 miesiąca.

W badaniu epidemiologicznym *Hararah 2019* opisano, że wśród chorych z SCC tchawicy 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 25% (populacja 532 pacjentów, USA). W subpopulacji chorych leczonych radiochemioterapią mediana OS wyniosła 26 miesięcy, a odsetek 5-letniego przeżycia 28%.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie stanowiące opis przypadku - *Maller 2019*.

W publikacji tej opisano przypadek 54-letniego pacjenta, mężczyzny z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię.

Pacjent przeszedł lobektomię prawego płata górnego z powodu raka płaskonabłonkowego T2aN0M0 6 lat temu. Na marginesach chirurgicznych stwierdzono resztkowy rak płaskonabłonkowy. Ponadto stwierdzono ciężką dysplazję prawego oskrzela pnia głównego. Około 3 miesiące później biopsja z jego naskórka i lewego głównego oskrzela wykazała ognisko raka płaskonabłonkowego *in situ* oraz ciężką dysplazję. Od tego czasu chory był poddawany rutynowej bronchoskopii kontrolnej.

Pacjent początkowo był leczony terapią fotodynamiczną z porfimerem. Niestety, w ciągu kilku kolejnych lat nawracająca miejscowo choroba skłoniła do kilku zabiegów z zastosowaniem terapii fotodynamicznej, kauteryzacji, a następnie napromienianiem wiązką zewnętrzną oraz krioterapii z wewnątrzoskrzelową koagulacją plazmą argonową. Pięć miesięcy temu zmiana stała się oporna na terapię, co było widoczne w wielu obszarach zmian śluzówkowych w drzewie tchawiczo-oskrzelowym. Na przykład w okolicy śródtkawicy zidentyfikowano obszar stwardnienia o długości około 3 cm. Wykonano biopsję potwierdzającą inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Operacji nie uznano za wskazaną. Pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa klatki piersiowej również ujawniła ognisko hipermetaboliczne w pobliżu poziomu ostrogi tchawicy, sięgające do proksymalnego lewego pnia głównego oskrzela. Zaobserwowano również przerzuty kostne do prawej panewki i prawej strony spojenia łonowego.

Analiza immunohistochemiczna pod kątem liganda programowanej śmierci 1 (PD-L1) przeprowadzona na próbkach biopsji pobranych 2 i 10 miesięcy przed leczeniem wykazała ekspresję PD-L1 na poziomie odpowiednio 95% i 90%. W związku z tym chory był leczony dożylnie 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie. Pacjent dobrze tolerował pembrolizumab i nie odczuwał skutków ubocznych związanych z leczeniem. Powtórzenie bronchfiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy (ryc. 2). Ponadto pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa wykazała pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Mając na względzie uwagę konsultanta o analogii ocenianego wskazania do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca zdecydowano się na wskazanie jako ewentualnych komparatorów durwalumabu oraz skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu na podstawie ChPL Imfinzi

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1.

Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n = 476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n = 237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub

≥ 65 lat) oraz statusu palenia tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzonego u nich poziomu ekspresji PD-L1.

Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła ≥1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła < 1%. Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W badaniu wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR)=0,52 [95%CI: 0,42-0,65], p<0,0001]. W badaniu wykazano statystycznie istotne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,53-0,87], p=0,00251).

Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC ≥ 1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC < 1%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia ipilimumabu i niwolumabu na podstawie wytycznych NCCN 2020

W badaniu RCT III fazy CheckMate 9LA porównywano 1. linię leczenia niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z 2 cyklami chemioterapii z użyciem dwóch leków zawierających związki platyny z 4 cyklami samej chemioterapii u pacjentów z niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, z PS na poziomie 0 do 1 i bez mutacji EGFR lub fuzji ALK.

W przypadku płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami chemioterapią był paklitaksel z karboplatiną.

Wstępne wyniki wykazały, że mediana OS po zastosowaniu niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii wyniosła 15,6 miesiąca [95%CI: 13,9–20,0 mies.] w porównaniu z 10,9 miesiąca [95%CI: 9,5–12,5 mies.] dla chemioterapii niezależnie od histologii lub poziomu ekspresji PD-L1 (HR=0,66 [95%CI: 0,55–0,80]). Całkowity czas przeżycia był również istotnie różny między grupami na podstawie histologii lub PD-L1 poziomu ekspresji. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 38% w przypadku niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii w porównaniu z 25% w przypadku samej chemioterapii.

Poważne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 25,4% pacjentów otrzymujących niwolumab + ipilimumab + chemioterapię w porównaniu do 15% pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. W każdym ramieniu śmiertelność wynosiła 2% (niwolumab, ipilimumab, chemioterapia: 7/358; sama chemioterapia: 6/349). W grupie niwolumab + ipilimumab + chemioterapia, zgony związane z leczeniem były skutkiem: ostrej niewydolności nerek spowodowanej chemioterapią, małopłytkowości, zapalenia płuc, toksyczności wątroby, zapalenia wątroby, biegunki, posocznicy i ostrej niewydolności nerek; zgony związane z leczeniem w ramieniu chemioterapii były efektem niedokrwistości, pancytopenii, gorączki neutropenicznej, niewydolności oddechowej, posocznicy płucnej i posocznicy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (≥15%) były nudności, niedokrwistość, osłabienie i biegunka.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł netto (██████████ zł brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (130 011,36 zł brutto).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Warto podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Na podstawie przyjętych założeń koszt 3-miesięcznej terapii dla technologii alternatywnych oszacowano na ██████████ zł brutto dla durwalumabu, oraz 264 443,96 zł brutto dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków, rzeczywistej masy ciała pacjenta, a także schematu dawkowania który miałyby zastosowanie u chorych z rakiem płaskonabłonkowym tchawicy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o dane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (patrz rozdz. 2) o liczbie przypadków zachorowań w latach 2013-2017 na nowotwór złośliwy tchawicy ICD10: C33, oszacowano, że rocznie liczba chorych z rozpoznaniem C33 wyniesie około 31 przypadków (wszystkich typów histologicznych nowotworu). Według danych z polskich ośrodków odsetek występowania typu płaskonabłonkowego wynosi około 54-64% przypadków nowotworów tchawicy (*Napierska 2016, Piórek 2016*), do obliczeń przyjęto uśrednioną wartość z badań, tj. 59%. Przyjmując powyższe dane, liczebność populacji ze wskazaniem rak płaskonabłonkowy tchawicy oszacowano na 18 pacjentów rocznie. W ocenie analityków, jest to możliwy wariant maksymalny, gdyż nieznaną jest odsetek pacjentów, który w rzeczywistości mógłby stosować terapię pembrolizumabem.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 18 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ brutto wg zlecenia MZ lub 2 340 204,48 wg obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Uwagi dodatkowe

Z uwagi na rzadkość raka tchawicy oraz brak standardu postępowania w tym wskazaniu, wyboru komparatorów dokonano na podstawie wytycznych dla zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca.

Uzasadnieniem dla takiego podejścia jest informacja zawarta w opinii konsultanta wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej mówiąca o analogii pomiędzy płaskonabłonkowym rakiem tchawicy a zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym płuca

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.09.2020, znak PLD.4530.2525.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 28.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek oraz stanowisko Konsultanta opiniującego:

- rak płaskonabłonkowy tchawicy, podtyp brodawkowaty p16+ (możliwy związek nowotworu z HPV);
- ze względu na rozległość nawrotu oraz otrzymane leczenie miejscowe (radiochemioterapia) nie jest możliwa ponowna radioterapia i/ lub leczenie chirurgiczne;
- przebieg leczenia – jak w opinii Konsultanta:

„Chory z ustalonym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego tchawicy – w 2018 otrzymał radykalną radiochemioterapię (2x cisplatyna/winolerbina+66Gy/33fr) na obszar klatki piersiowej i zajętych węzłów chłonnych nadobojczykowych. Obecnie w kontrolnych badaniach obrazowych i PET – nawrót węzłowy obustronnie we wnękach płuc, obejmujący węzły chłonne okna aortalno-płucnego, bez cech rozsiewu. Oznaczony z guza poziom ekspresji PD-L1=3%.

Wskazane leczenie systemowe – ze względu na rzadkość choroby, trudno jest zaproponować standard postępowania, jednak przez analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, najbardziej uzasadnione jest postępowanie polegające na skojarzeniu chemioterapii oraz inhibitora punktu kontrolnego układu immunologicznego, np. pembrolizumabu. Proponowany schemat karboplatyna AUC6 + paklitaksel 200 mg/m² x 4 w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg co 3 tygodnie; po 4 cyklach leczenia kontynuacja w postaci pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni jest zgodny z planem badania klinicznego Keyntoe-407.

Brak alternatywnych metod finansowanych przez NFZ.”

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny we wskazaniu ocenianym tj. w raku płaskonabłonkowym tchawicy ani we wskazaniu do niego zbliżonym.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C33 Nowotwór złośliwy tchawicy

Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie. Najczęstszym nowotworem tchawicy jest rak płaskonabłonkowy (SCC). Drugim co do częstości jest nowotwór wywodzący się z gruczołów ślinowych rak gruczołowo-torbielowaty (ACC). W analizie *Piórek 2016* wśród chorych z nowotworem złośliwym tchawicy u 54% pacjentów rozpoznano raka płaskonabłonkowego, 24% raka gruczołowo-torbielowatego, a u 16 (22%) inne typy histopatologiczne. Natomiast w publikacji *Napieralska 2016* odsetek chorych z typem SCC nowotworu tarczycy wynosił 63,8%, z typem ACC 15,5%, pozostałe typy 20,7%.

[Zaborowska 2018, Piórek 2016, Napieralska 2016]

Epidemiologia

Nowotwory tchawicy występują rzadko, stanowią od 0,1% do 0,4% wszystkich chorób rozrostowych klatki piersiowej i w 60–83% przypadków mają złośliwy charakter. Średnia wieku zachorowania przypada w 4.–5. dekadzie życia.

[Zaborowska 2018]

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2013-2017 w Polsce zarejestrowano łącznie 154 przypadki zachorowań, oraz 141 zgonów oznaczonych kodem „C33 nowotwór złośliwy tchawicy”.

[dane KRN]

Tabela 1. Zachorowania na nowotwór złośliwy tchawicy C33 w latach 2013-2015 (dane KRN)

Rok	Kobiety	Mężczyźni	Razem
2013	10	22	32
2014	11	18	29
2015	15	19	34
2016	15	21	36
2017	9	14	23

Rokowanie

Typ histopatologiczny stanowi czynnik rokowniczy (histologia ACC koreluje z lepszym OS). Inne czynniki, które korelowały z lepszym OS to: operacja lub całkowita resekcja, radioterapia, stan węzłów chłonnych, stadium, ujemne marginesy dróg oddechowych i stan sprawności.

[Napieralska 2016]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W publikacji *Piórek 2016* w polskiej populacji (do badania włączono 74 chorych, w tym 54% z SCC) mediana przeżycia bez progresji (PFS) u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego wyniosła 21,3 miesiąca. U pacjentów niezależnie od typu histologicznego raka tchawicy u których stosowano radiochemioterapię lub radioterapię jako samodzielną metodę leczenia radykalnego mediana PFS wyniosła 21,3 miesiąca.

W badaniu epidemiologicznym *Hararah 2019* opisano, że wśród chorych z SCC tchawicy 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 25% (populacja 532 pacjentów, USA). W subpopulacji chorych leczonych radiochemioterapią mediana OS wyniosła 26 miesięcy, a odsetek 5-letniego przeżycia 28%.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fioka á 4 ml. 25 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyn ki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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</p>

	<p>brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym białkiem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych (off-label).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania pembrolizumab w leczeniu raka płaskonabłonkowego tchawicy, wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym tchawicy	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	pembrolizumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie stanowiące opis przypadku - *Maller 2019*.

W publikacji tej opisano przypadek 54-letniego pacjenta, mężczyzny z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Pacjent przeszedł lobektomię prawego płuca górnego z powodu raka płaskonabłonkowego T2aN0M0 6 lat temu. Na marginesach chirurgicznych stwierdzono resztkowy rak płaskonabłonkowy. Ponadto stwierdzono ciężką dysplazję prawego oskrzela pnia głównego. Około 3 miesiące później biopsja z jego naskórka i lewego głównego oskrzela wykazała ognisko raka płaskonabłonkowego *in situ* oraz ciężką dysplazję. Od tego czasu chory był poddawany rutynowej bronchoskopii kontrolnej.

Pacjent początkowo był leczony terapią fotodynamiczną z porfimerem. Niestety, w ciągu kilku kolejnych lat nawracająca miejscowo choroba skłoniła do kilku zabiegów z zastosowaniem terapii fotodynamicznej, kauteryzacji, a następnie napromienianiem wiązką zewnętrzną oraz krioterapii z wewnątrzoskrzelową koagulacją plazmą argonową. Pięć miesięcy temu zmiana stała się oporna na terapię, co było widoczne w wielu obszarach zmian śluzówkowych w drzewie tchawiczo-oskrzelowym. Na przykład w okolicy śródtkawicy zidentyfikowano obszar stwardnienia o długości około 3 cm. Wykonano biopsję potwierdzającą inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Operacji nie uznano za wskazaną. Pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa klatki piersiowej również ujawniła ognisko hipermetaboliczne w pobliżu poziomu ostrogi tchawicy, sięgające do proksymalnego lewego pnia głównego oskrzela. Zaobserwowano również przerzuty kostne do prawej panewki i prawej strony spojenia łonowego.

Analiza immunohistochemiczna pod kątem liganda programowanej śmierci 1 (PD-L1) przeprowadzona na próbkach biopsji pobranych 2 i 10 miesięcy przed leczeniem wykazała ekspresję PD-L1 na poziomie odpowiednio 95% i 90%. W związku z tym chory był leczony dożylnie 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie. Pacjent dobrze tolerował pembrolizumab i nie odczuwał skutków ubocznych związanych z leczeniem. Powtórzenie

bronchfiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy (ryc. 2). Ponadto pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa wykazała pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej i praktycznej:

- Do niniejszej analizy kwalifikowało się jedynie jedno badanie stanowiące opis przypadku
- We włączonym badaniu u pacjenta stosowano pembrolizumab w monoterapii, natomiast w analizowanym wniosku o RDTL pacjent będzie przyjmował pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyna i paklitakselem

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda należą:

- w leczeniu skojarzonym z chemioterapią – niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku. duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha wysypka, łysienie, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- w monoterapii – niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból, brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 07 09 2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO www.esmo.org,
- amerykańskie: NCCN www.nccn.org.

Nie zidentyfikowano wytycznych dotyczących leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy. Również w opinii załączonej do zlecenia MZ ekspert wskazuje, że „ze względu na rzadkość choroby, trudno jest zaproponować standard postępowania” a wnioskowaną technologię wybrano przez wzgląd na „analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca”.

Na podstawie powyższej opinii przedstawiono skrótowo wytyczne dla zaawansowanego raka płuc, w podtypie SCC tam, gdzie było to możliwe. Ponieważ w opinii konsultanta opisano, że nowotwór u pacjenta nie ma cech rozsiewu założono, że pacjent, którego dotyczy wniosek znajduje się w III stopniu zaawansowania choroby.

Wytyczne PTOK 2019 dotyczące raka płuca w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB opisują, że chorzy powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię, ponadto „U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem”.

Wytyczne NCCN 2020 dotyczące leczenia NDRP w przypadku typu zaawansowanego lub przerzutowego SCC w początkowym leczeniu systemowym zalecają u chorych niemających przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 (z ekspresją PD-L1 na poziomie $\geq 1-49\%$): 1) jako opcję preferowaną: karboplatyna + (paklitaksel lub ab-paklitaksel) + pembrolizumab, 2) inne rekomendowane: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna, 3) użyteczne w określonych sytuacjach: niwolumab + ipilimumab lub monoterapia pembrolizumabem

Wytyczne ESMO 2017 dla chorych z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym NDRP jako terapię z wyboru wskazują radiochemioterapię, a użycie inhibitorów PD-L1 jest opisane jako obecnie oceniane jako uzupełnienie standardu opieki.

Wobec powyższego, mając na względzie uwagę konsultanta o analogii ocenianego wskazania do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca zdecydowano się na wskazanie jako ewentualnych komparatorów durwalumabu oraz skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu na podstawie ChPL Imfinzi

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1.

Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciało anti-PD-1 lub anti-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n = 476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n = 237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat) oraz statusu palenia tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy

w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzonego u nich poziomu ekspresji PD-L1.

Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła $\geq 1\%$ [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC $\geq 25\%$ (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła $< 1\%$. Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

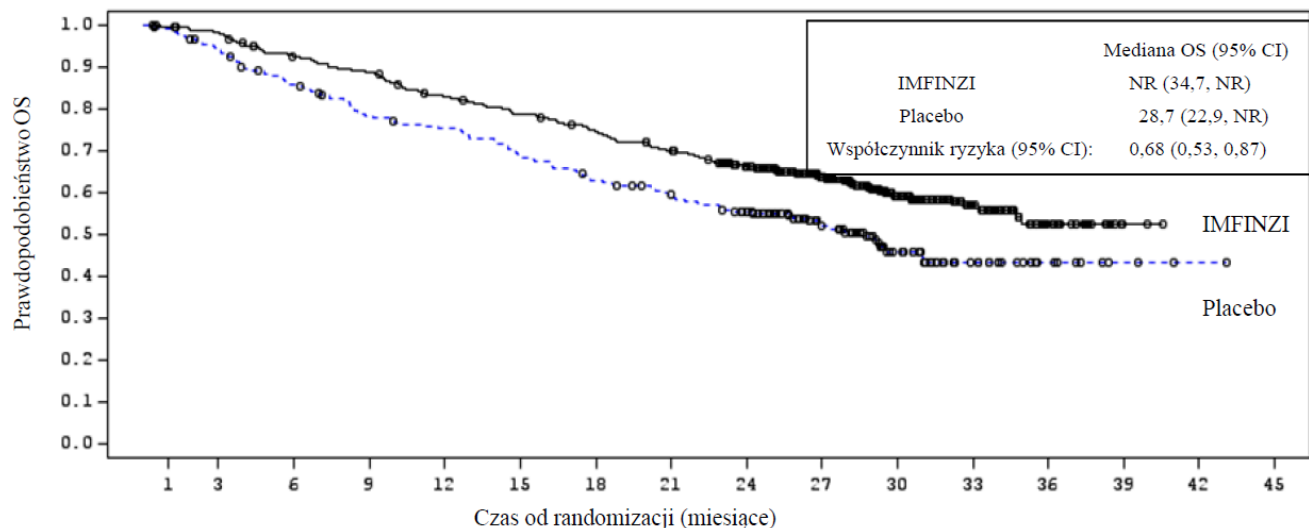
W badaniu wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR)=0,52 [95%CI: 0,42-0,65], $p < 0,0001$]. W badaniu wykazano statystycznie istotne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,53-0,87], $p = 0,00251$).

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC^a [źródło: ChPL Imfinzi]

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2-stronna wartość p	0,00251	
OS w 24 miesiącu (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)
wartość p	0,005	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
PFS		
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)	
wartość p	$p < 0,0001$	
PFS w 12 miesiącu (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)
PFS w 18 miesiącu (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)
PFS2		
Mediana PFS2^b (miesiące) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	
wartość p	$p < 0,0001$	

^a Analiza OS została przeprowadzona po około 13 miesiącach od pierwszej analizy PFS

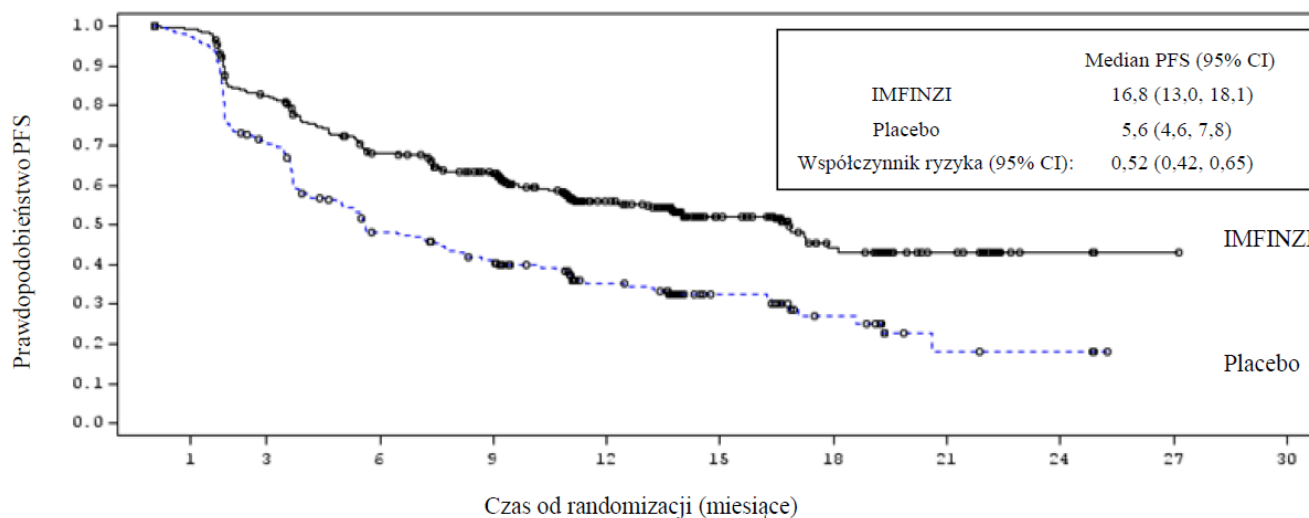
^b PFS2 zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty drugiej progresji (zdefiniowanej wg lokalnych standardów praktyki klinicznej) lub zgonu.
NR: Nie osiągnięto.



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

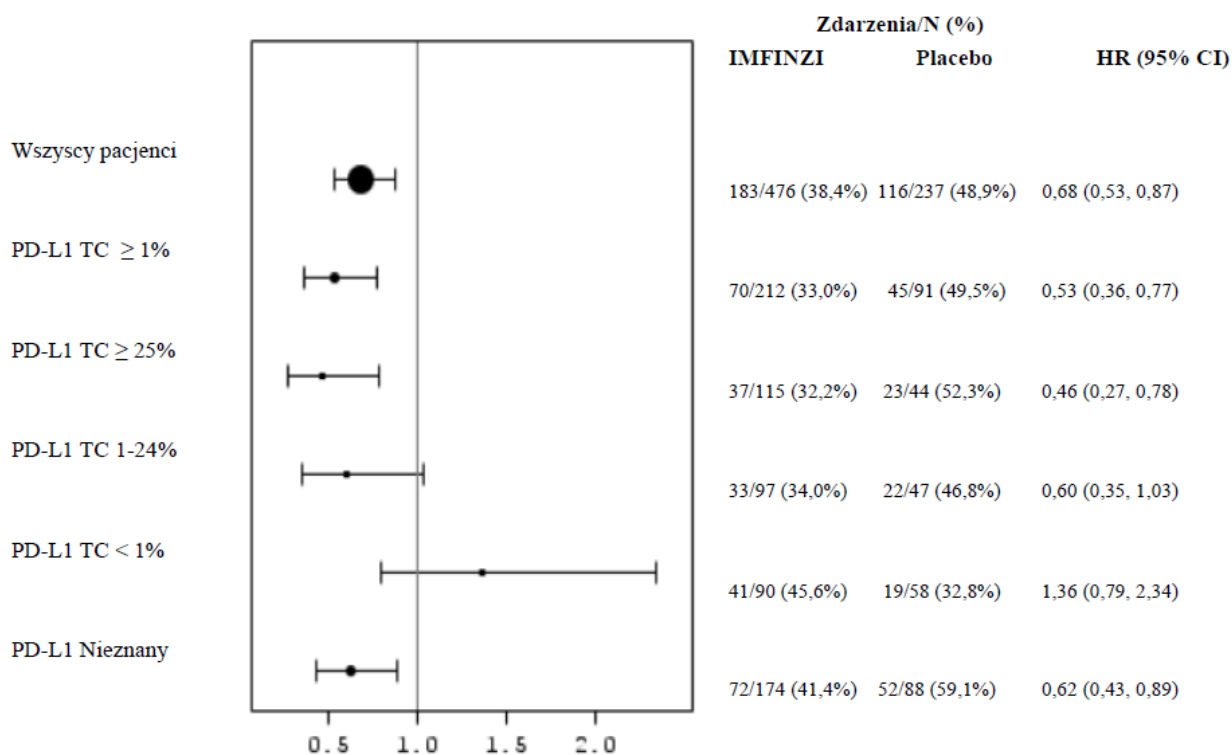
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS

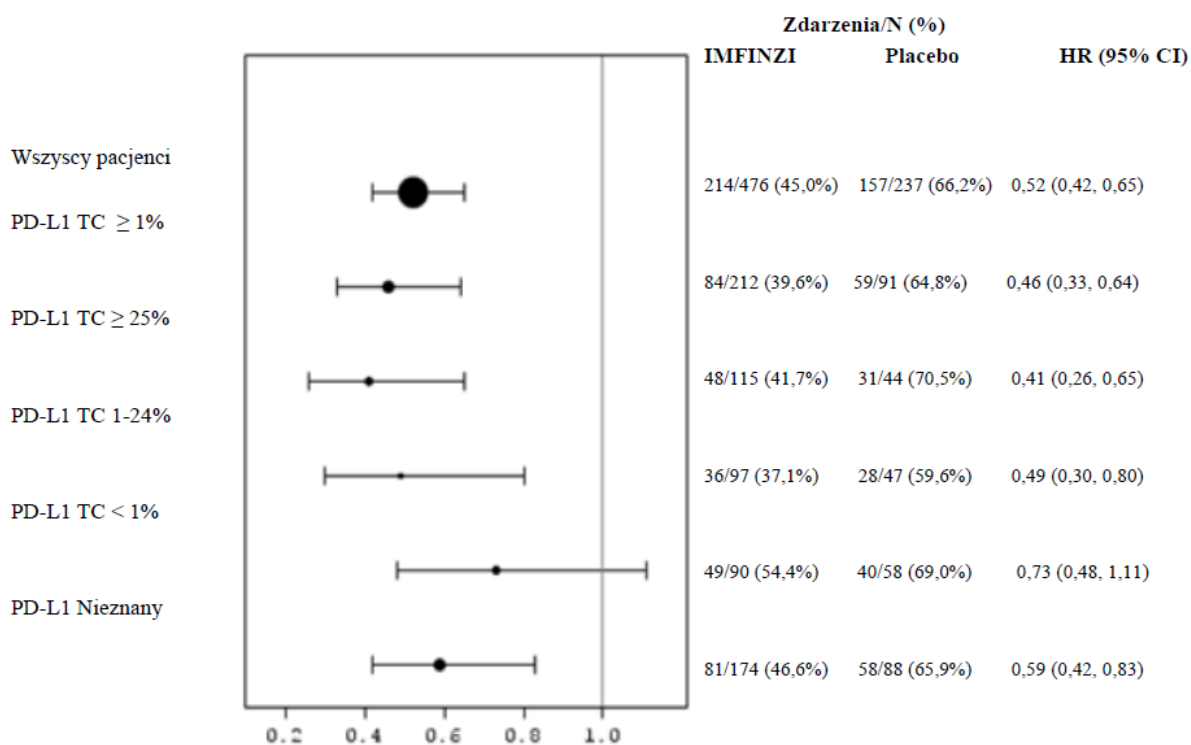
Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

Analiza post-hoc podgrup według ekspresji PD-L1

Dodatkowe analizy zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności w podgrupach według ekspresji PD-L1 ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) oraz u pacjentów, u których status PD-L1 nie mógł zostać ustalony (PD-L1 nieznany).



Rycina 3. Wykres leśny dla OS według ekspresji PD-L1



Rycina 4. Wykres leśny dla PFS według ekspresji PD-L1

Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC \geq 1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC < 1%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia ipilimumabu i niwolumabu na podstawie wytycznych NCCN 2020

W badaniu RCT III fazy CheckMate 9LA porównywano 1. linię leczenia niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z 2 cyklami chemioterapii z użyciem dwóch leków zawierających związek platyny z 4 cyklami samej chemioterapii u pacjentów z niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, z PS na poziomie 0 do 1 i bez mutacji EGFR lub fuzji ALK.

W przypadku płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami chemioterapią był paklitaksel z karboplatiną.

Wstępne wyniki wykazały, że mediana OS po zastosowaniu niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii wyniosła 15,6 miesiąca [95%CI: 13,9–20,0 mies.] w porównaniu z 10,9 miesiąca [95%CI: 9,5–12,5 mies.] dla chemioterapii niezależnie od histologii lub poziomu ekspresji PD-L1 (HR=0,66 [95%CI: 0,55–0,80]). Całkowity czas przeżycia był również istotnie różny między grupami na podstawie histologii lub PD-L1 poziomu ekspresji. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 38% w przypadku niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii w porównaniu z 25% w przypadku samej chemioterapii.

Poważne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 25,4% pacjentów otrzymujących niwolumab + ipilimumab + chemioterapię w porównaniu do 15% pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. W każdym ramieniu śmiertelność wynosiła 2% (niwolumab, ipilimumab, chemioterapia: 7/358; sama chemioterapia: 6/349). W grupie niwolumab + ipilimumab + chemioterapia, zgony związane z leczeniem były skutkiem: ostrej niewydolności nerek spowodowanej chemioterapią, małopłytkowości, zapalenia płuc, toksyczności wątroby, zapalenia wątroby, biegunki, posocznicy i ostrej niewydolności nerek; zgony związane z leczeniem w ramieniu chemioterapii były efektem niedokrwistości, pancytopenii, gorączki neutropenicznej, niewydolności oddechowej, posocznicy płucnej i posocznicy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem ($\geq 15\%$) były nudności, niedokrwistość, osłabienie i biegunka.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Keytruda, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych: „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020	16 251,42 (fiolka 4 ml, 25 mg/ml) ^B	130 011,36 (8 x fiolka 4 ml) (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł netto (██████████ zł brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (130 011,36 zł brutto).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Warto podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii mogłyby być terapie durwalumabem lub terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab (na podstawie wytycznych dotyczących NDRP, które to wskazał Konsultant opiniujący wniosek). Należy mieć na uwadze, że technologie te byłyby stosowane pozarejestryjnie w ocenianym wskazaniu, tj. rak niedrobnokomórkowy tchawicy. Koszty tych terapii są trudne do oszacowania m.in. ze względu na trudności z ustaleniem dawkowania we wskazaniu pozarejestryjnym, oraz brak danych dotyczących masy ciała pacjenta (dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała zarówno dla monoterapii durwalumabem, jak i terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab).

Dawkowanie dla durwalumabu przyjęto wg ChPL Imfinzi - 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a cenę na podstawie wcześniejszych ocen dla leku Imfinzi dla NDRP (ICD10: C34) w ramach RDTL (OT.422.46.2020, oraz WS.422.1.2020 na podstawie AWA OT.4331.46.2019). Dawkowanie dla terapii skojarzonej przyjęto na podstawie ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy w leczeniu skojarzonym – niwolumab 1 mg/kg mc + ipilimumab 3 mg/kg mc. (faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek, tj. 12 tyg, 3-miesiące terapii), a cenę na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 r. Do obliczeń masę ciała pacjenta przyjęto na podstawie raportu AWA OT.4331.46.2019, (AWA dla leku Imfinzi w ramach programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34); nr BIP 182/2019), gdzie średnią masę ciała pacjenta założono na poziomie 65 kg.

Tabela 6. Ceny i koszty komparatorów na jednego pacjenta dla 3-miesięcy terapii

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [PLN]
Durwalumab*		
WS.422.1.2020 (na podstawie OT.4331.46.2019 ceny bez RSS), OT.422.46.2020	██████████ ^A (fiolka 10 ml) ██████████ ^A (fiolka 2,4 ml)	██████████ (6 x fiolka 10ml) ██████████ (12 x fiolka 2,4 ml) Razem: ██████████
Niwolumab + ipilimumab**		
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 ^B	Niwolumab (fiolka 4 ml, 10 mg/ml): 2 683,32 Ipilimumab (fiolka 40 ml, 5 mg/ml):	Niwolumab (8 x fiolka 4 ml): 21 466,56 Ipilimumab (4 x fiolka 40 ml):

	60 744,35	242 977,40 Razem: 264 443,96
^A podana w źródłowych raportach wartość brutto (dla fio ki 10 ml średnia cen z obu raportów) ^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)). *Oszacowano na podstawie ChPL na jedno podanie leku 1 x fiołka 10 ml + 2 x fio ka 2,4 ml – 6 podań co 2 tyg na 3-mies ** Oszacowano na podstawie ChPL na jedno podanie leku 2 x fiołka 4 ml Opdivo + 1 x fiołka 40 ml Yervoy – 4 podania co 3 tyg. Na 3-mies		

Na podstawie przyjętych założeń koszt 3-miesięcznej terapii dla technologii alternatywnych oszacowano na ██████████ zł brutto dla durwalumabu, oraz 264 443,96 zł brutto dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków, rzeczywistej masy ciała pacjenta, a także schematu dawkowania który miałby zastosowanie u chorych z rakiem płaskonabłonkowym tchawicy.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o dane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (patrz rozdz. 2) o liczbie przypadków zachorowań w latach 2013-2017 na nowotwór złośliwy tchawicy ICD10: C33, oszacowano, że rocznie liczba chorych z rozpoznaniem C33 wyniesie około 31 przypadków (wszystkich typów histologicznych nowotworu). Według danych z polskich ośrodków odsetek występowania typu płaskonabłonkowego wynosi około 54-64% przypadków nowotworów tchawicy (*Napierska 2016, Piórek 2016*), do obliczeń przyjęto uśrednioną wartość z badań, tj. 59%. Przyjmując powyższe dane, liczebność populacji ze wskazaniem rak płaskonabłonkowy tchawicy oszacowano na 18 pacjentów rocznie. W ocenie analityków, jest to możliwy wariant maksymalny, gdyż nieznaną jest odsetek pacjentów, który w rzeczywistości mógłby stosować terapię pembrolizumabem. Należy mieć na względzie, że oceniane pierwotne nowotwory tchawicy są chorobą występującą rzadko, oszacowania liczebności populacji są obarczone dużym ryzykiem błędu i należy je traktować z ostrożnością na co wskazują autorzy cytowanych publikacji.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięczny brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 18 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ 24.08.2020	2 340 204,48

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 18 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ brutto wg zlecenia MZ, lub 2 340 204,48 wg obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Maller 2019 Maller B i in. Complete Tumor Response of Tracheal Squamous Cell Carcinoma After Treatment With Pembrolizumab. *Ann Thorac Surg* 2019;107:e273–4)

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2017 Postmus PE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Supplement 4): iv1–iv21

NCCN 2020 National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020 – June 15, 2020. www.nccn.org

PTOK 2019 Krzakowski M, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.

Pozostałe publikacje

ChPL Imfinzi Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 17.08.2020)

ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)

ChPL Yervoy Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.08.2020)

CheckMate 9LA Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38:Abstract 9501-9501 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501

Dane KRN <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 08.09.2020)

Hararah 2019 Hararah MK, et al. Epidemiology and Treatment Trends for Primary Tracheal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* 2019, 9999:1–8,

Napieralska 2016 Napieralska A, Miszczyk L, Blamek S. Tracheal cancer – treatment results, prognostic factors and incidence of other neoplasms. *Radiol Oncol* 2016; 50(4): 409-417.

OT.422.46.2020 Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.46.2020. Data ukończenia: 26 maja 2020r. (nr BIP 110/2020)

OT.4331.46.2019 Wniosek o objęcie refundacją leku IMFINZI (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca(ICD-10: C34)” Analiza weryfikacyjna Nr. OT.4331.46.2019. Data ukończenia: 18 października 2019 r. (nr BIP: 182/2019)

Piórek 2016 Piórek A, Płużański A, Kowalski D, Krzakowski M. Złośliwe nowotwory tchawicy. *Oncol Clin Pract* 2016; Vol. 12 (Suppl. A): A7-A8

WS.422.1.2020 Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: WS.422.1.2020. Data ukończenia: 19 lutego 2020 r. (nr BIP 26/2020)

Zaborowska 2018 Zaborowska-Szmit M, Piórek A, Kowalski DM, Krzakowski M. Tracheal cancer in a 25-year-old woman - diagnostic difficulties. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search: #4 and #8 Sort by: Most Recent	2
#8	Search: #6 or #7 Sort by: Most Recent	4 288
#7	Search: pembrolizumab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	3 774
#6	Search: "pembrolizumab"[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	1 844
#4	Search: #2 or #3 Sort by: Most Recent	80 082
#3	Search: "tracheal neoplasms"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	3 772
#2	Search: trachea or tracheal or windpipe Sort by: Most Recent	80 082