



Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

Odpowiedź na pismo OT.4231.19.2021.TG.8 z dnia 06.05.2021 r.

Warszawa, maj 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.4230.5.2021.AZ.4 poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

I. W ramach Aktualności przedstawionych informacji:

Ad. „1) Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia)”

Odpowiedź:

Dokonano aktualizacji dwóch spośród wymienionych zarządzeń Prezesa NFZ, tj. Zarządzenia Nr 180/2019/DGL z dnia 06.11.2020 r. oraz Zarządzenia Nr 196/2020/DGL z dnia 11.12.2020 r. Aktualizacja nie wpłynęła na wartości danych wykorzystywanych w modelu.

W przypadku Zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ z dnia 06.10.2020 r. oraz Zarządzenia Nr 94/2020/DSOZ z dnia 01.07.2020 r. zawierają one zmianę jedynie w zakresie załącznika, który nie stanowi źródła danych w niniejszej analizie. W przypadku Zarządzenia Nr 105/2020/DSOZ z dnia 10.07.2020 r. nie zawiera ono załączników z danymi.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

[Redacted text block]

[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 text block]

Ad. „Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AKL nie zawiera dokładnego opisu porównywanych interwencji. Przedstawiono tylko wielkość dawki pembrolizumabu podawanego w monoterapii, bez opisu dawkowania i schematu leczenia (Rozdz. 3.3, tab. 6, str. 25).”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono uzupełniony opis porównywanych interwencji (zmodyfikowana tabela 6 ze str. 25) - patrz Tab. 1.

Tab. 1. (Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Akronim badania KEYNOTE-048</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe badanie.</p> <p>Interwencja Pembrolizumab (200 mg), karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m²) lub cisplatyna (100 mg/m²) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m² dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli. Pembrolizumab (200 mg) podawany w monoterapii co 3 tygodnie do progresji choroby, nietolerowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta, albo przez 35 cykli, cokolwiek wystąpi najpierw. Wszystkie terapie podawano dożylnie. Uczestnicy, którzy doświadczyli potwierdzonej całkowitej odpowiedzi i otrzymali co najmniej 24 tygodnie leczenia, w tym dwie dawki pembrolizumabu po pierwszym udokumentowaniu całkowitej odpowiedzi, mogą odstawić pembrolizumab. Klinicznie stabilni uczestnicy z niepotwierdzoną progresją choroby mogli kontynuować leczenie według uznania badacza do czasu potwierdzenia progresji w badaniu obrazowym (wykonanym ≥28 dni później).</p> <p>Komparator Cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m², następnie 250 mg/m², karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m²) lub cisplatyna (100 mg/m²) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m² dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli. Wszystkie terapie podawano dożylnie.</p> <p>Czas obserwacji</p>	<p>Kryteria włączenia Wiek ≥ 18 lat; Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi uznany za nieuleczalny w leczeniu miejscowym; Brak wcześniejszego leczenia systemowego w przypadku nawrotów lub przerzutów (z wyjątkiem terapii systemowej zakończonej > 6 miesięcy wcześniej, jeśli jest stosowana w ramach multimodalnego leczenia miejscowo zaawansowanej choroby); Pierwotne lokalizacje guza w części ustnej gardła, jamy ustnej, części kraniowej gardła lub krtani. Uczestnicy mogą nie mieć pierwotnego guza w nosogardzieli (jakakolwiek histologia); Mierzalna choroba; Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na poziomie 0 lub 1; Odpowiednia funkcja narządu; Możliwość dostarczenia tkanki do analizy biomarkerów PD-L1; preferowana jest nowo uzyskana biopsja (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania), ale dopuszczalna jest próbka archiwalna; Wyniki z badania statusu wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w kierunku raka jamy ustnej i gardła; Ujemny wynik testu ciążowego i stosowanie 2 metod antykoncepcji lub powstrzymanie się od aktywności heteroseksualnej w trakcie badania przez 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym; Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 180 dni po ostatniej dawce badanego leku w przypadku mężczyzn.</p> <p>Kryteria wykluczenia Choroba nadająca się do terapii miejscowej podawanej w celu wyleczenia; Postępująca choroba w ciągu sześciu miesięcy od zakończenia planowanego leczenia systemowego lokoregionalnie zaawansowanego HNSCC; Radioterapia (lub inna terapia niesystemowa) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; Uczestnictwo w badaniu i otrzymywanie badanej terapii w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki badanego leku; Oczekiwana długość życia < 3 miesięcy i/lub obecność szybko postępującej choroby; Diagnoza niedoboru odporności lub przyjmowanie steroidoterapii ogólnoustrojowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku (fizjologiczne dawki kortykosteroidów mogą być zatwierdzone po konsultacji ze sponsorem); Zdiagnozowany i/lub leczony dodatkowy nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczonego leczniczo raka podstawnkomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry i/lub raka szyjki macicy i/lub piersi po resekcji in situ;</p>	<p>Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>Pozostałe Bezpieczeństwo Odpowiedź obiektywna (OR) Brak progresji choroby w 6 i 12 miesiącu Jakość życia Czas trwania odpowiedzi</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 13,0 miesiący (6,4-21,5) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesiący (6, 6–18,1) w grupie cetuksymabu z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej. W analizie końcowej mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 miesiący (6,4-26,6) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesiący (6,6–19,7) w grupie cetuksymabu z chemioterapią.</p> <p>Hipoteza Superiority.</p>	<p>Przejsięcie allogenicznego przeszczepu tkanki/narządu litego;</p> <p>Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych;</p> <p>Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego przebyta w ciągu ostatnich 2 lat;</p> <p>Zapalenie płuc lub historia (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało sterydów;</p> <p>Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego;</p> <p>Znane zaburzenia psychiatryczne lub uzależniające, które zakłócałyby współpracę z wymogami badania;</p> <p>Ciąża, kamienie piersią lub spodziewanie się poczęcia lub ojcostwa w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej do 180 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku;</p> <p>Wcześniejsza terapia środkiem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub wcześniejszy udział w badaniu klinicznym Merck MK-3475;</p> <p>Znana historia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV);</p> <p>Znane aktywne zapalenie wątroby typu B lub C;</p> <p>Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia przyjmowania badanego leku.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>N=882 porównanie z pembrolizumabem w monoterapii (ITT)</p> <p>N=860 porównanie z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią (ITT)</p> <p>Interwencja (monoterapia): n=301</p> <p>Interwencja (skojarzenie): n=281</p> <p>Komparator (dla monoterapii): n=287</p> <p>Komparator (dla skojarzenia): n=266</p>	
<p>Akronim badania EXTREME</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Merck KGaA</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane aktywnie, niezaślepienie, wieloośrodkowe badanie</p> <p>Interwencja Cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m² w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m² w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m², 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² przez 4 dni) co 3 tygodnie przez maksimum 6 cykli.</p> <p>Pacjenci bez progresji choroby, którzy otrzymywali chemioterapię i cetuksymab kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Komparator</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Wiek \geq 18 lat;</p> <p>Histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami;</p> <p>Dyskwalifikacja do terapii miejscowej;</p> <p>Obecność \geq 1 zmiany patologicznej dwuwymiarowo mierzalnej w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym;</p> <p>Sprawność \geq70 w skali Karnofsky'ego;</p> <p>Dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby;</p> <p>Dostępność tkanki nowotworowej w celu analizy ekspresji EGFR;</p> <p>Skuteczna antykoncepcja stosowana w przypadku istnienia ryzyka poczęcia;</p> <p>Prawidłowa czynność układu krwiotwórczego określona poprzez: neutrofile \geq 1500/mm³, liczba płytek krwi \geq 100 000/mm³ i hemoglobina \geq9 g/dl;</p> <p>Prawidłowa czynność wątroby określona poprzez: stężenie bilirubiny całkowitej \leq2-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej \leq2-krotnej wartości górnej granicy normy;</p> <p>Prawidłowa czynność nerek określona poprzez: klirens kreatyniny $>$60 ml/min.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Zabieg chirurgiczny (z wyłączeniem wcześniejszej biopsji diagnostycznej) lub radioterapia odbyte w ciągu ostatnich 4 tygodni;</p>	<p>Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Pozostałe Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>Najlepsza odpowiedź</p> <p>Kontrola choroby</p> <p>Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)</p> <p>Czas trwania odpowiedzi</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Jakość życia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Cisplatylna (100 mg/m², 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m² przez 4 dni) co 3 tygodnie przez maksimum 6 cykli.</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wynosiła 19,1 miesiący, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię - 18,2 miesiący. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (ang. data cut-off point), tj. 12 marca 2007, minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesiący, zaś maksymalny 26,0 miesiący.</p> <p>Hipoteza</p> <p>Superiority.</p>	<p>Chemioterapia systemowa (z wyjątkiem gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby w miejscowym zaawansowaniu oraz została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania);</p> <p>Rak nosogardła;</p> <p>Stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych;</p> <p>Aktywne zakażenie, w tym aktywna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV;</p> <p>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 130 mmHg w warunkach spoczynkowych;</p> <p>Ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>Stosowanie immunoterapii lub terapii hormonalnej w leczeniu nowotworów;</p> <p>Klinicznie istotna choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii lub niekontrolowanej niewydolności serca;</p> <p>Stan medyczny bądź psychiczny uniemożliwiający ukończenie badania, bądź wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;</p> <p>Uzależnienie od leków (z wyjątkiem nadużywania alkoholu);</p> <p>Uczulenie na jakąkolwiek substancję podawaną w ramach badania;</p> <p>Uprzednie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub innych inhibitorów transdukcji sygnału lub terapii celowanych EGFR;</p> <p>Zdiagnozowany inny typ raka płaskonabłonkowego;</p> <p>Dowody na zdiagnozowanie innego nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat;</p> <p>Stosowanie któregośkolwiek z badanych leków w okresie 30 dni przed włączeniem do badania.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>N=442 (ITT)</p> <p>Interwencja: n=222</p> <p>Komparator: n=220</p>	

Ad. „Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. g Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AKL nie zawiera odsetka pacjentów, którzy przegrali badanie. Podano liczbę pacjentów, którzy przegrali badanie oraz liczbę i odsetek pacjentów w zależności od przyczyny przerwania leczenia (aneks 7, tab. 67, str. 91).”

Odpowiedź:

Poniżej uzupełniona tabela 67 z aneksu 7.

Tab. 2. „Tab. 67. Przyczyny nieukończenia badania.”

Akronim badania	Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów w, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne
KEYNOTE-048	Pembrolizumab w monoterapii	301	300	301	300	269 (89,4)	212 (79)	b.d.	34 (13)	3 (1)	10 (4)	1 (0)	9 (3)
	Cetuksymab + chemioterapia	300	287	300	287	278 (92,7)	201 (72)	b.d.	45 (16)	2 (1)	18 (6)	1 (0)	11 (4)
	Pembrolizumab + chemioterapia	281	278	281	276	249 (88,6)	178 (63)	b.d.	44 (16)	2 (1)	13 (5)	-	12 (4)
	Cetuksymab + chemioterapia	300	266	278	287	259 (86,3)	186 (62)	b.d.	44 (15)	2 (1)	17 (6)	1 (0)	9 (3)
EXTREME	Cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl	222	219	222	219	215 (96,8)	126 (57)	b.d.	26 (12)	30 (14)	3 (1)	2 (1)	28 (13)
	Związki platyny + 5-fluorouracyl	220	215	220	215	219 (99,5)	139 (63)	b.d.	16 (7)	30 (14)	7 (3)	1 (0)	26 (12)

III. W ramach Analizy Ekonomicznej (AE):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

V. W ramach wskazania źródeł danych:

Brakujące referencje:

- adrreports.eu** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Keytruda. <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [Dostęp: 14.05.2021].
- AE Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza ekonomiczna, Warszawa 2020.
- AEK Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2020.

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0 Warszawa, sierpień 2016.
<http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 10.05.2021].
- AWA Opdivo** Analiza weryfikacyjna dla niwolumabu. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Analiza weryfikacyjna, 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5433-44-2018-zlc> [Dostęp: 10.05.2021].
- Burtness 2019** Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. PMID: 31679945.
- EMA** European Medicines Agency. Informacje na temat bezpieczeństwa.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> [Dostęp: 14.05.2021].
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- FDA** Food and Drug Administration. Informacje na temat bezpieczeństwa.
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda> [Dostęp: 14.05.2021].
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Grizzle 1965** Grizzle JE. The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics*. 1965 Jun;21:467-80.
- GUS 2019** Tablice trwania życia w 2019 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [Dostęp: 10.05.2021].
- MHRA** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Informacje na temat bezpieczeństwa.
<https://products.mhra.gov.uk/search/?search=keytruda&page=1> [Dostęp: 14.05.2021].
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- NICE 2017** NICE. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. 2017, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/history> [Dostęp: 10.05.2021].
- OPPNGiS** Ogólnopolski Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi.
<https://oppngis.pl/> [Dostęp: 14.05.2021].
- vigiaccess.org** WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre. Keytruda. <http://www.vigiaccess.org/> [Dostęp: 14.05.2021].

- WHO 2014** World Health Organisation. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf [Dostęp: 14.05.2021].
- WHO-DALY** World Health Organisation. Global Health Observatory (GHO). Disability-adjusted life year (DALY) rates, by WHO region.
https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/regions/situation_trends_dalys/en/ [Dostęp: 14.05.2021].

Upzejmie informujemy, że w związku z obowiązywaniem ustawy RODO wnioskodawca zdecydowała o nieudzielaniu informacji o danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie zostały wykorzystane w dokumentacji refundacyjnej.