



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Keytruda (pembrolizumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie płaskonabłonkowego raka  
narządów głowy i szyi”).  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.19.2021

Data ukończenia: 11 czerwca 2021 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 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**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 2020, poz.695) 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 2019. poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 695) 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:** Merck Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CET</b>	cetuksymab
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CPS</b>	złożony wynik pozytywny (ang. combined positive score) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECOG</b>	ang. Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERG</b>	ang. Evidence Review Group
<b>ESMO</b>	European Society For Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HNSCC</b>	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>P / PEM</b>	pembrolizumab
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia (ang. time to treatment discontinuation)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	68
5.4.	Komentarz Agencji .....	68
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	79
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>97</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>101</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1610.2020.16.PBO

---

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, kod EAN: 05901549325126
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.
- 

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?

TAK       NIE

---

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.  
Polska, 00-867, Warszawa,  
ul. Chłodna, 51,  
(22)5495100, (22)5495102, msdpolska@merck.com

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2021, znak PLR.4500.1610.2020.16.PBO (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021, 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. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.05.2021, znak OT.4231.19.2021.TG.8. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.05.2021 r. pismem znak PLR.4500.1610.2020.19.AME z dnia 19.05.2021 r. Po analizie uzupełnień i stwierdzeniu dalszego niespełnienia niektórych wymagań, ponownie skierowano pismo do wnioskodawcy (OT.4231.19.2021.MO.13, z dnia 24.05.2021 r.). Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.06.2021 r., pismem znak PLR.4500.1610.2020.24.DMA.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2020
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2020
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2020
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2020
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.19.2021.TG.8
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.19.2021.MO.13

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły czterech wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w Rozdziale 12.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
<b>Kod ATC</b>	L01XC18
<b>Substancja czynna</b>	Pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda <u>w monoterapii</u> u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda <u>w leczeniu skojarzonym</u> u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pembrolizumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) u pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu z powodu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego w wieku <math>\geq 75</math> lat.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Keytruda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Produkt leczniczy Keytruda podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy Keytruda należy podawać jako pierwszy.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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 i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia 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.</p>

Do obrotu dopuszczone jest także dawka „Keytruda 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiol. Proszku, EAN 05901549325003”

Źródło: ChPL Keytruda

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Numer pozwolenia: EU/1/15/1024/002, data pierwszego pozwolenia: 17.07.2015, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.03.2020, KE
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<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 <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem 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 dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną 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 <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</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 oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> 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 (patrz punkt 5.1). 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 <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u> 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 <math>\geq 1</math>.</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 <math>\geq 50\%</math> 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> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym białkiem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p><u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability-high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Pozwolenie warunkowe na okres 5 lat uzależnione od spełnienia warunków, w szczególności dotyczących produkcji i przywozu, kontroli i dostawy.

Źródło: ChPL Keytruda, Decyzja KE 1, Decyzja KE 2

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.



### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** wnioskowane wskazanie dla leku Keytruda w ramach programu lekowego obejmuje: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku i treścią analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.
- **kategoria refundacyjna:** Lek stosowany w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **grupa limitowa:** Lek Keytruda jest kwalifikowany do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest pembrolizumab.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie (lek wydawany w ramach programu lekowego).
- **RSS:** brak uwag do zaproponowanego mechanizmu.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: (jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa.

Źródło: PTOK 2013

Nowotwory narządów głowy i szyi z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

Źródło: KRN

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) nowotwory nabłonkowe głowy i szyi określane są następującymi kodami: ICD-10 C01 (nowotwór złośliwy nasady języka), C02 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka), C03 (nowotwór złośliwy dziąsła), C04 (nowotwór złośliwy dna jamy ustnej), C05 (nowotwór złośliwy podniebienia), C06 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej), C09 (nowotwór złośliwy migdałka), C10 (nowotwór złośliwy części ustnej gardła), C12 (nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego), C13 (nowotwór złośliwy części krtańowej gardła), C14 (nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła), C32 (nowotwór złośliwy krtani).

Źródło: Klasyfikacja ICD-10

### Epidemiologia

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Źródło: PTOK 2013

### Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują ich ujmowanie w jednej grupie. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne.

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10–20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%).

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wyniosły około 70%.

Typowe raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi cechuje wzrost miejscowy, częste przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych i względnie rzadkie przerzuty odległe. Są one umiarkowanie wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

W ostatnich latach wykazano, że pewną grupę raków płaskonabłonkowych o odmiennym przebiegu, głównie lokalizujących się w zakresie ustnej części gardła, cechuje związek przyczynowo-skutkowy z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Raki tego typu, często występujące w młodszych grupach wiekowych, cechuje inny zbiór zaburzeń genowych, zazwyczaj bardziej nietypowe komórki, wczesne przerzuty do węzłów chłonnych szyi, ale także wyższa podatność na napromienianie i chemioterapię oraz ogólnie lepsze rokowanie.

Kolejnymi nowotworami nabłonkowymi występującymi w zakresie narządów głowy i szyi są raki gruczołowe. Powstają one z nabłonka gruczołowego przewodów dużych i małych gruczołów ślinowych. Ogólnie, cechuje je wzrost miejscowy, rzadkie występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast w niektórych podtypach tkankowych stosunkowo często pojawiają się przerzuty odległe. Raki gruczołowe narządów głowy i szyi są mało wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

Źródło: PTOK 2013, KRN

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedzi uzyskano od 2 ekspertów, szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych dot. wnioskowanego wskazania.

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
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż - Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii klinicznej</b>		
Ok. 1500	Ok. 5000, ok. 10 % kwalifikowanych do wnioskowanych technologii tj. ok 500	I rok – ok. 250, II rok – ok. 340 (90 kontynuujących + 250 nowych), III rok – ok. 370 (120 kontynuujących + 250 nowych)
-	5 500 - 6 000	I rok - 50%, II rok - 25%, III rok - 20%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) - [www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search)

- TRIP database - <https://www.tripdatabase.com/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)- <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) - <https://pto.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 17-18 maja 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: HNSCC, squamous cell carcinoma, head and neck cancer, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed oraz Ovid (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline oraz Embase. W toku przeprowadzania analizy wzięto pod uwagę datę uzyskania rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu: 17.10.2019 r. [EMA rejestracja]. Z tego względu ograniczono wyszukiwanie wytycznych do publikacji z lat 2019-2021. Nie zidentyfikowano wytycznych polskich spełniających powyższy warunek, dlatego ostatecznie do analizy włączono ostatnie wytyczne polskie z 2013 r. (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013) oraz najnowsze wytyczne europejskie z 2020 r. (European Society For Medical Oncology, ESMO 2020) oraz amerykańskie z 2021 r. (National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021).

Wytyczne polskie [PTOK 2013] nie odnoszą się do zastosowania immunoterapii. Wymieniają chemioterapię, leczenie chirurgiczne oraz napromienianie w leczeniu rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów. Zwracają jednak uwagę, że jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem, natomiast dla większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, która wydłuża czas przeżycia jedynie w części przypadków. Wytyczne europejskie [ESMO 2020] oraz amerykańskie [NCCN 2021] zgodnie zalecają monoterapię pembrolizumabem lub w skojarzeniu z platyną i 5-FU, jako pierwszą linię leczenia w chorobie przerzutowej lub nawracającej/przewlekłej, której nie można poddać radioterapii lub operacji. Natomiast w przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na związkach platyny zaleca się monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2021 (USA)	<p>NCCN przedstawia immunoterapię jako preferowaną opcję leczenia systemowego pierwszego rzutu dla wszystkich pacjentów z nawrotową, nieoperacyjną lub przerzutową chorobą, którzy nie mają możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego (wybór terapii powinien być indywidualnie dobrany do pacjenta / celów leczenia): pembrolizumab / platyna (cisplatyna lub karboplatyna) / 5-FU (rekomendacja: kategoria 1, oparta na wynkach KEYNOTE-048). NCCN uważa również, że monoterapia pembrolizumabem jest preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z CPS <math>\geq 1</math> (kategoria: 2A) (kategoria 1, jeśli CPS <math>\geq 20</math>).</p> <p>Inne schematy leczenia rekomendowane przez NCCN w leczeniu HNSCC z przerzutami w pierwszej i kolejnych liniach leczenia obejmują: Terapie skojarzone: 1) cisplatynę lub karboplatynę plus 5-FU z cetuksymabem (kategoria 1); 2) cisplatynę lub karboplatynę plus taksan (kategoria: 2A); 3) cisplatynę z cetuksymabem (kategoria: 2A); 4) cisplatynę (kategoria: 2A); 5) cetuksymab z platyną i taksanem (kategoria: 2A). Taksan można zastąpić 5-FU, gdy jest stosowany w połączeniu z pembrolizumabem i platyną (kategoria 2B). Leki stosowane w monoterapii zalecane przez NCCN to cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-FU, metotreksat, kapecytabina i cetuksymab (kategoria: 2A).</p> <p>NCCN zaleca immunoterapię (niwolumab i pembrolizumab) jako preferowane opcje leczenia kategorii 1 u pacjentów z nawracającym lub przerzutowym HNSCC, u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na związkach platyny. Ekspresja PD-L1 może wiązać się z lepszymi wynikami leczenia immunoterapią nawracającego lub przerzutowego HNSCC (tj. większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na pembrolizumab i większe korzyści w zakresie przeżycia w odpowiedzi na niwolumab). W przypadku wszystkich innych opcji terapii systemowej zalecanych przez NCCN nie ma wyraźnej przewagi jednego leku nad drugim w kolejnej linii leczenia, chociaż wskaźniki odpowiedzi wydają się być najwyższe w przypadku taksanów. Afatynib ma korzystny wpływ na PFS, ale nie na OS w porównaniu z metotreksatem i jest opcją leczenia systemowego kategorii 2B w przypadku przewlekłego raka głowy i szyi poza nosogardłem lub raka, który rozwinął się w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę.</p> <p><b>Poziom i siła dowodów</b></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</p> <p>kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</p> <p>kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</p> <p>kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p>	<p>ESMO rekomenduje następujące postępowanie w chorobie przerzutowej lub nawracającej/przewlekłej, której nie można poddać radioterapii lub operacji w zależności od poprzednich schematów leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci nieleczeni chemioterapią na bazie platyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z dodatnią ekspresją PD-L1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia standardowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia pembrolizumabem (rekomendacja: I, A)</li> <li>pembrolizumab + platyna/5-FU (I, A)</li> </ul> </li> <li>• terapia opcjonalna: <ul style="list-style-type: none"> <li>pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab, przy przeciwwskazaniach do immunoterapii i jeśli pacjenci kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (I, A)</li> <li>taksan lub metotreksat lub cetuksymab i / lub BSC przy przeciwwskazaniach do immunoterapii i jeśli pacjenci kwalifikują się do terapii opartej na pochodnych platyny (III, C)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>2) pacjenci leczeni chemioterapią na bazie związków platyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz nieleczeni immunoterapią <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia standardowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>niwolumab lub pembrolizumab (I, A)</li> </ul> </li> <li>• terapia opcjonalna: <ul style="list-style-type: none"> <li>taksan lub metotreksat lub cetuksymab i / lub BSC przy przeciwwskazaniach do immunoterapii [III, C]</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>3) pacjenci leczeni chemioterapią na bazie związków platyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz nieleczeni immunoterapią <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia opcjonalna: <ul style="list-style-type: none"> <li>taksan lub metotreksat lub cetuksymab i / lub BSC [III, C]</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p><b>Poziom i siła dowodów</b></p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</p> <p>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</p> <p>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne.</p>
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p>	<p>PTOK zaznacza, że w leczeniu rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów u większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Raki narządów głowy i szyi cechują się średnią wrażliwością na chemioterapię. Celem chemioterapii u chorych na nawrotowe lub uogólnione raki narządów głowy i szyi jest przede wszystkim uzyskanie poprawy jakości życia. Wydłużenie czasu przeżycia jest możliwe jedynie w części przypadków. Wyjątek stanowi bardziej wrażliwy na chemioterapię nisko zróżnicowany rak nosowej części gardła, w którym wydłużenie czasu przeżycia jest podstawowym celem leczenia (nierzadkie są przeżycia wieloletnie). W monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksoidy (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym, które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków.</p> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b> nie określono</p>
<p>Skróty: 5-FU – 5-fluorouracyl; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>); CPS - złożony wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; HNSCC - rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>); ESMO - <i>European Society For Medical Oncology</i>; NCCN - <i>National Comprehensive Cancer Network</i>; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i>); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;</p>	

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż - Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii klinicznej</b>					
Chemioterapia z preparatami platyny, taksanem i MTX	60 %	60 %	x	-	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych PTOK, PUO
Cetuksymab + chemioterapia	5 %	5 %	-	-	j.w., dodatkowo Kryteria Programu Lekowego
Niwolumab	25 %	15 %	-	-	j.w., dodatkowo Kryteria Programu Lekowego
[REDACTED]					
Chemioterapia	-	-	-	x	Stanowiąca obecnie jedyną opcję w I linii u wybranych chorych
Chemioterapia-cetuximab	-	-	-	x	Udowodniona skuteczność u wybranych chorych w badaniu EXTREME
Niwolumab	-	-	-	x	Koszt porównywalny do pembrolizumabu w monoterapii
Terapia objawowa	-	-	-	-	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- związki platyny (cisplatyny i karboplatyny) i fluoracyl w ramach katalogu C (chemioterapia):
  - 1) we wszystkich wnioskowanych wskazaniach określonych kodami ICD-10, tj: (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) dla cisplatyny
  - 2) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 dla karboplatyny
  - 3) we wszystkich wnioskowanych wskazaniach określonych kodami ICD-10, tj: (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) dla fluoracylu
- cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, w ramach programu lekowego B.52 B. Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w zakresie wskazań: ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>w ramach katalogu C (chemioterapia)</b>							
<b>1008.0, Cisplatyna</b>							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
<b>1005.0, Karboplatyna</b>							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
<b>1018.0, Fluoracyl</b>							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990477913	14,47	15,19	15,19	bezpłatny	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990477814	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	bezpłatny	0
<b>w ramach programu lekowego B.52 „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi”</b>							
<b>1057.0, Cetuksymab</b>							
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990035946	3828,60	4020,03	4020,03	bezpłatny	0
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990035922	765,72	804,01	804,01	bezpłatny	0
Skróty: CHB - cena hurtowa brutto; PO - poziom odpłatności; UCZ - urzędowa cena zbytu; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - wysokość limitu finansowania;							

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Cetuksymab (Erbix) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;</p> <p>Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;</p>	<p>Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”</p> <p>Zgodnie z wytycznymi PTOK [PTOK 2013] dotyczącymi rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Warunki programu lekowego wykluczają tę populację (kryterium włączenia: brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii), w związku z powyższym terapia ta nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanej.</p> <p>U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, przy czym celem terapii jest uzyskanie poprawy jakości życia, a wydłużenie czasu życia jest możliwe jedynie w części przypadków. W chwili obecnej w Polsce refundowane opcje terapeutyczne I linii obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>terapia złożona z cetuksymabu, cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu;</b></li> <li>• <b>terapia złożona z cisplatyny lub karboplatyny oraz 5-fluorouracylu;</b></li> <li>• <b>inne schematy chemioterapii z użyciem m.in.: taksanów (docetaksel, paklitaksel), metotreksatu, 5-FU.</b></li> </ul> <p>Biorąc pod uwagę datę rejestracji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualnymi wytycznymi biorącymi pod uwagę wnioskowaną terapię są wytyczne europejskie i amerykańskie. Aktualne wytyczne NCCN poza pembrolizumabem w połączeniu z pochodnymi platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) lub pembrolizumabem w monoterapii, jako opcję w I linii leczenia wskazują przede wszystkim połączenie pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab (kategoria 1). Podobne zalecenia wydała ESMO. Dodatkowo wytyczne NCCN wskazują inne połączenia chemioterapii w tym połączenie pochodnych platyny i 5-FU. W wytycznych PTOK jako terapia preferowana wymieniane jest połączenie pochodnych platyny i 5-FU.[PTOK 2013]</p> <p>Zarówno związki platyny, fluorouracyl oraz cetuksymab są obecnie refundowane w Polsce.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe podstawowym komparatorem w analizie jest schemat pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab. Dodatkowo, mając na uwadze ograniczenia dotyczące lokalizacji zawarte w programie lekowym (schemat pochodne platyny + 5-FU + cetuksymab jest refundowany jedynie w lokalizacji: jama ustna i ustna część gardła) oraz mając na uwadze polskie wytyczne, drugim komparatorem dla wnioskowanej technologii jest połączenie pochodnych platyny i 5-FU.</p>	<p>Wybór zasadny, dodatkowo niwolumab w leczeniu pacjentów po chemioterapii na bazie platyny w ciągu ostatnich 6 miesięcy</p>

## 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 (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ .

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej (pierwsza linia leczenia), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ .	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Bez uwag
Interwencja	Pembrolizumab (preparat Keytruda) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU). Zalecana dawka produktu w monoterapii to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Zalecana dawka produktu w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie.	Pembrolizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Bez uwag
Komparatory	<b>W przypadku lokalizacji ograniczonej do jamy ustnej i ustnej części gardła:</b> Cetuksymab (preparat Erbitux) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. Początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m <sup>2</sup> podawane dożylnie; kolejne dawki wynoszą 250 mg/m <sup>2</sup> podawane co 7 dni; cisplatyna w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii – do 6 cykli. <b>W przypadku pozostałych lokalizacji:</b> Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.	Cetuksymab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana/wynikająca z programu lekowego. Inne schematy terapeutyczne.	Bez uwag
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>);</li> <li>• kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi;</li> <li>• ocena jakości życia.</li> </ul> W zakresie tolerancji i bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Badania z grupą kontrolną.</p> <p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania jednoramienne (tyko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania poglądowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	Bez uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.09.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, zarówno w zakresie wykorzystanych haseł jak i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.04.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie Keynote-040, jednak ostatecznie nie zostało ono włączone do analizy klinicznej, co uzasadnił wnioskodawca.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące pembrolizumab w monoterapii oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (KEYNOTE-048) i 1 badanie wykorzystane na użytek porównania pośredniego porównujące cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z chemioterapią (EXTREME).

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

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>KEYNOTE-048 (Burtness 2019, Ngamphaiboon 2019, Tahara 2019, Rischin 2020)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> firma Merck Sharp &amp; Dohme Corp</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- faza 3,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- niezaślepienie,</li> <li>- hipoteza: <i>superiority</i></li> <li>- okres obserwacji: Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 13,0 miesięcy (6,4-21,5) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesięcy (6, 6–18, 1) w grupie cetuksymabu z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej. W analizie końcowej mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 miesięcy (6,4–26,6) w</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek <math>\geq</math> 18 lat;</p> <p>Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi uznany za nieuleczalny w leczeniu miejscowym;</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia systemowego w przypadku nawrotów lub przerzutów (z wyjątkiem terapii systemowej zakończonej &gt; 6 miesięcy wcześniej, jeśli jest stosowana w ramach multimodalnego leczenia miejscowo zaawansowanej choroby);</p> <p>Pierwotne lokalizacje guza w części ustnej gardła, jamy ustnej, części krtaniowej gardła lub krtani.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Odpowiedź obiektywna (OR)</p> <p>Brak progresji choroby w 6 i 12 miesiącu</p> <p>Jakość Życia</p> <p>Czas trwania odpowiedzi</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesiący (6,6–19,7) w grupie cetuksymabu z chemioterapią</p> <p>- interwencje:</p> <p>Pembrolizumab (200 mg), karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m<sup>2</sup>) lub cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m<sup>2</sup> dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli.</p> <p>Pembrolizumab (200 mg) podawany w monoterapii co 3 tygodnie do progresji choroby, nietolerowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta, albo przez 35 cykli, cokolwiek wystąpi najpierw.</p> <p>Wszystkie terapie podawano dożylnie.</p> <p>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 <math>\geq 28</math> dni później).</p> <p>- komparator:</p> <p>Cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m<sup>2</sup>, następnie 250 mg/m<sup>2</sup>, karboplatyna (powierzchnia pod krzywą 5 mg/m<sup>2</sup>) lub cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>) i 5-fluorouracyl (1000 mg/m<sup>2</sup> dziennie przez 4 kolejne dni) co 3 tygodnie przez sześć cykli.</p> <p>Wszystkie terapie podawano dożylnie.</p>	<p>Uczestnicy mogą nie mieć pierwotnego guza w nosogardzieli (jakakolwiek histologia);</p> <p>Mierzalna choroba;</p> <p>Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na poziomie 0 lub 1;</p> <p>Odpowiednia funkcja narządu;</p> <p>Możliwość dostarczenia tkanki do analizy biomarkerów PD-L1;</p> <p>preferowana jest nowo uzyskana biopsja (w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania), ale dopuszczalna jest próbka archiwalna;</p> <p>Wyniki z badania statusu wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w kierunku raka jamy ustnej i gardła;</p> <p>Ujemny wyn k 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;</p> <p>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><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A (monoterapia): 301 Grupa A (skojarzenie): 281 Grupa B (monoterapia): 287 Grupa B (skojarzenie): 266</p>	
<p><b>EXTREME (Vermorken 2008)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> firma Merck KGaA</p>	<p>- wielośrodkowe,</p> <p>- faza 3,</p> <p>- dwuramiennie,</p> <p>- randomizowane,</p> <p>- niezaślepienie,</p> <p>- hipoteza: superiority</p> <p>- okres 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>- interwencje:</p> <p>Cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>, 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m<sup>2</sup> 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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>Histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami;</p> <p>Dyskwalifikacja do terapii miejscowej;</p> <p>Obecność <math>\geq 1</math> zmiany patologicznej dwuwymiarowo mierzalnej w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym;</p> <p>Sprawność <math>\geq 70</math> 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 <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> i hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl;</p> <p>Prawidłowa czynność wątroby określona poprzez: stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 2</math>-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej <math>\leq 2</math>-krotnej wartości górnej granicy normy;</p> <p>Prawidłowa czynność nerek określona</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) Najlepsza odpowiedź Kontrola choroby Czas do niepowodzenia leczenia (TTF) Czas trwania odpowiedzi Bezpieczeństwo Jakość życia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>toksyczności.</p> <p>- komparator:</p> <p>Cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>, 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m<sup>2</sup> przez 4 dni) co 3 tygodnie przez maksimum 6 cykli.</p> <p><b>Czas obserwacji</b></p> <p>Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wynosiła 19,1 miesięcy, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię – 18,2 miesięcy. 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 miesięcy, zaś maksymalny 26,0 miesięcy.</p>	<p>poprzez: klirens kreatyniny &gt;60 ml/min.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 222</p> <p>Grupa B: 220</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3 AKL wnioskodawcy (str. 24-26), w aneksie 5: *Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych AKL wnioskodawcy* (str. 86-88) oraz w aneksie 9: *Podsumowanie metodyki badań AKL wnioskodawcy* (str. 93). Szczegółowy opis i definicje punktów końcowych używanych w badaniach znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy (str. 29-48) oraz w aneksie 14: *Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych AKL wnioskodawcy* (str. 109-115).

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

Jakość badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, wnioskodawca ocenił przy użyciu narzędzia oceny ryzyka systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych. Oba badania (KEYNOTE-048 i EXTREME) zostały ocenione jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia Cochrane Collaboration

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<b>Interwencja vs komparator</b>							
KEYNOTE-048	niskie <sup>^</sup>	niskie <sup>^</sup>	wysokie <sup>^^</sup>	wysokie <sup>^^</sup>	niskie <sup>^^^</sup>	niskie	wysokie
<b>Komparator vs placebo</b>							
EXTREME	niskie <sup>*</sup>	niskie <sup>*</sup>	wysokie <sup>**</sup>	wysokie <sup>**</sup>	niskie <sup>***</sup>	niskie	wysokie
<p><sup>^</sup> Randomizację przeprowadzono przy użyciu skomputeryzowanego generatora listy losowej i była ona przeprowadzona centralnie.</p> <p><sup>^^</sup> Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. OS i PFS. Badacze, uczestnicy i przedstawiciele sponsora zostali zamaskowani w odniesieniu do wyniku PD-L1 (część wyników stratyfikowano ze względu na status PD-L1).</p> <p><sup>^^^</sup> Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami (89% vs 86%). Przyczyny nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy analizowanymi grupami zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.</p> <p><sup>*</sup> Randomizację przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz permutowanych bloków.</p> <p><sup>**</sup> Brak zaślepienia którejkolwiek ze stron biorących udział w badaniu. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. OS.</p> <p><sup>***</sup> Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji pacjentów ITT (wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do badanych grup), natomiast analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby. Stwierdzono identyczną liczbę zgonów w obu grupach. Pozostałe wymienione powody przerwania udziału w badaniu są zbliżone w obu grupach zarówno pod względem jakościowym, jak i ilościowym.</p>							
<b>Legenda:</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizacja <ul style="list-style-type: none"> <li>○ właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;</li> <li>○ niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;</li> <li>○ brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.</li> </ul> </li> <li>• Ukrycie kodu randomizacji <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego;</li> </ul> </li> </ul>							

- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Oba zidentyfikowane badania RCT, tj. KEYNOTE-048 i EXTREME oceniono w skali Cochrane na niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie punktacji w przypadku obu badań wynikało z braku zaślepienia – zarówno badaczy i badanych, jak i oceny efektów. Należy mieć jednocześnie na uwadze, że brak zaślepienia nie ma wpływu na twarde punkty końcowe, stanowiące pierwszorzędowe punkty końcowe w obu badaniach, tj. przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji.
- W badaniu KEYNOTE-048 przedstawiono dane dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z PD-L1 CPS wynoszącym co najmniej 1, natomiast w przypadku badania EXTREME przedstawiono wyłącznie dane dla całej populacji, bez wyróżniania poziomu PD-L1.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przypadku niektórych wyników nie podano parametru „p-value”

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie RCT dotyczące pembrolizumabu stosowanego w analizowanej populacji, jednak badanie przeprowadzono na stosunkowo licznej próbie pacjentów, a jego metodyka została szczegółowo opisana i była poprawna.
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego pembrolizumab z chemioterapią. Z tego względu przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.
- Nie zidentyfikowano żadnych opracowań z zakresu efektywności praktycznej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu i populacji, jednak fakt ten nie dziwi w obliczu tego, iż jest to nowe wskazanie.
- Nie zidentyfikowano badań ani wyników, które przedstawiałyby efektywność lub bezpieczeństwo leczenia w rozróżnieniu na subpopulacje w zależności od lokalizacji nowotworu, co umożliwiłoby dokładne



odwzorowanie wnioskowanych populacji (tj. jama ustna i ustna część gardła w przypadku porównania z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią oraz pozostałe lokalizacje nowotworu w przypadku porównania z samą chemioterapią).

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

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, ponad te wskazane przez wnioskodawcę.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności leczenia pembrolizumabem (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z platyny i 5-fluorouracylu) w odniesieniu do terapii cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią (komparator w zakresie raka obejmującego lokalizację jamy ustnej i ustnej części gardła) oraz wyniki dotyczące pośredniego porównania skuteczności leczenia w odniesieniu do samej chemioterapii (w przypadku pozostałych lokalizacji). Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy (str. 29-53) oraz w aneksie 8 AKL wnioskodawcy (str. 92).

#### **4.2.1.1.1. Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)**

##### **Przeżycie całkowite (OS)**

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 0,74 (0,61; 0,90), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią. Natomiast w przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 0,65 (0,53; 0,80), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią ( $p=0,0001$ ).

**Tabela 13. Przeżycie całkowite – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii								
PD-L1 CPS $\geq 1$	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	b.d.
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią								
PD-L1 CPS $\geq 1$	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); b.d. – brak danych; CPS – złożony wynik pozytywny (ang. combined positive score) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times 100$ ; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1)

##### **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przypadku drugiej okresowej analizy (ang. second interim analysis), która jednocześnie stanowiła analizę końcową dla przeżycia wolnego od progresji, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii oraz grupą cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 1,16 (0,96; 1,39) oraz

wynik na granicy istotności statystycznej pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupą cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią na korzyść grupy pembrolizumabu: wartość HR (95% CI) równa 0,82 (0,67; 1,00), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią o 18% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią).

**Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii								
PD-L1 CPS $\geq$ 1	257	3,2	2,2; 3,4	255	5,0	4,8; 5,8	1,16 (0,96; 1,39)	b.d.
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią								
PD-L1 CPS $\geq$ 1	243	5,0	4,7; 6,2	235	5,0	4,8; 5,8	0,82 (0,67; 1,00)	b.d.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. – brak danych; CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times$  100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*)

### Przeżycie wolne od progresji w drugiej linii (PFS2)

W toku analizy dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Harrington 2020, w którym analizowano przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii terapii po uprzedniej terapii pembrolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią vs schemat badania EXTREME (tj. po badaniu KEYNOTE-048).

Spośród 882 leczonych pacjentów (301 pembrolizumab [P]; 281 pembrolizumab + chemioterapia [P + Ch]; 300 cetuksymab [C]), 422 (P: 148 [49,2%]; P + Ch: 115 [40,9%]; C: 159 [53,0%]) otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową po 1. linii, najczęściej C (P: 135 [44,9%]; P + Ch: 88 [31,3%]; C: 102 [34,0%]); inhibitor EGFR (P: 59 [19,6%]; P + Ch: 37 [13,2%]; C: 19 [6,3%]); i inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (P: 6 [2,0%]; P + Ch: 12 [4,3%]; C: 50 [16,7%]); pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj kolejnej terapii.

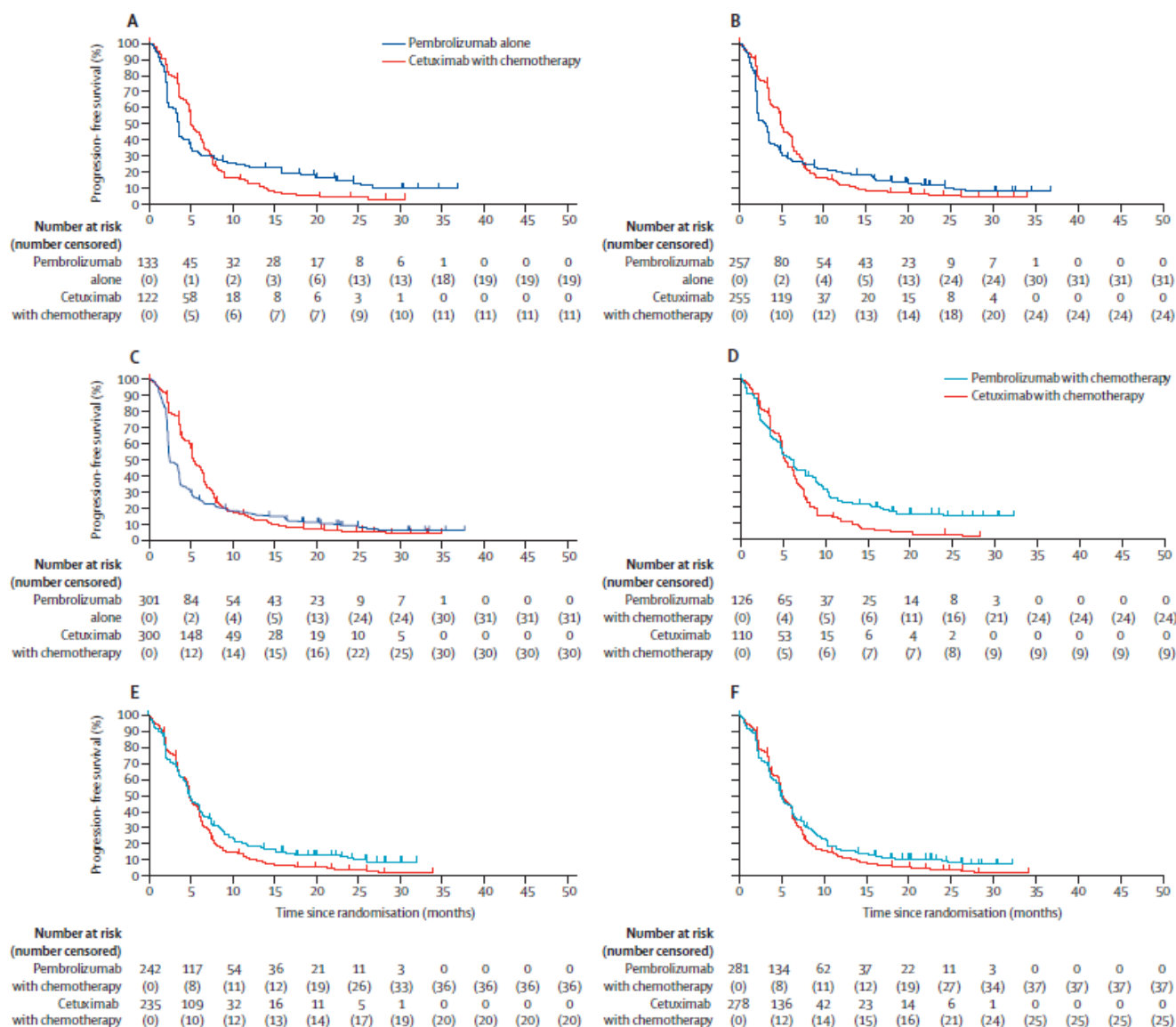
Dane wskazują, że korzyść pod względem wydłużenia PFS jest utrzymana także w przypadku kolejnej linii leczenia po zastosowaniu pembrolizumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) stosowanego w ramach leczenia pierwszej linii.

**Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji w drugiej linii – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048 [Harrington 2020]**

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu HR (95% CI)
	N	Mediana	24-m. % PFS2	N	Mediana	24-m. % PFS2	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	257	9,4	22,0	255	8,8	9,9	0,80 (0,66; 0,96)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	242	10,3	23,7	235	8,9	9,0	0,66 (0,54; 0,80)

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times$  100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); PFS2 – przeżycie wolne od progresji w drugiej linii (ang. *progression-free survival in second line*)

Dodatkowo w publikacji Burtneś 2019 przedstawiono krzywe przeżycia uzyskane metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w drugiej analizie okresowej (Rysunek 1).



**Rysunek 1. Krzywe przeżycia uzyskane metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w drugiej analizie okresowej [Burtness 2019]**

Znaczniki wskazują na cenzorowanie danych w czasie ostatniego obrazowania. Pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w: (A) populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 20$ , (B) populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$ , (C) całej populacji, Pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w: (D) populacji pacjentów z ekspresją z PD-L1 CPS  $\geq 20$ , (E) populacji pacjentów z ekspresją z PD-L1 CPS  $\geq 1$ , (F) całej populacji. Skróty: CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); PD-L1 - ligand zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1).

## Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy, odnotowano znacznie dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (23,4 m-ca po stronie pembrolizumabu i 4,5 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, co oznacza medianę czasu trwania odpowiedzi dłuższą o 18,9 m-ca po stronie pembrolizumabu). Natomiast pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy z uwzględnieniem grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, odnotowano dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 m-ca po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,3 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią – mediana czasu trwania odpowiedzi po stronie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dłuższa o 2,4 m-ca). Nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Tabela 16. Czas trwania odpowiedzi – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii								
PD-L1 CPS $\geq$ 1	257	23,4	14,0; n.r.	255	4,5	4,1; 5,6	b.d.	b.d.
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią								
PD-L1 CPS $\geq$ 1	243	6,7	5,6; 8,3	235	4,3	4,1; 5,4	b.d.	b.d.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times$  100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*)

### Czas trwania odpowiedzi (odsetek pacjentów)

Punkt końcowy oszacowano poprzez odczytanie z wykresów obrazujących czas trwania odpowiedzi (DoR) za pomocą programu WebPlotDigitizer wartości odsetków pacjentów, u których odpowiedź (zdefiniowana jako najlepsza obiektywna odpowiedź z zakresu całkowitej lub częściowej odpowiedzi) została utrzymana w 12. i 24. miesiącu. W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 12. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 11-krotnie większa niż w grupie komparatora. W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 24. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 6,5-krotnie większa niż w grupie komparatora.

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii – 12 miesięcy							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	34*/49 (69,4%)	15*/89 (16,9%)	11,18 (4,91; 25,46)	<0,0001	52,53 (37,47; 67,60)	<0,0001	1,90 (1,48; 2,67)
pembrolizumab w monoterapii – 24 miesiące							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	25*/49 (51,0%)	12*/89 (13,5%)	6,68 (2,92; 15,28)	<0,0001	37,54 (21,84; 53,23)	<0,0001	2,66 (1,88; 4,58)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 12 miesięcy							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	29*/88 (33,0%)	13*/84 (15,5%)	2,68 (1,28; 5,62)	0,0089	17,48 (4,98; 29,98)	0,0061	5,72 (3,34; 20,09)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 24 miesiące							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	21*/88 (23,9%)	8*/84 (9,5%)	2,98 (1,24; 7,16)	0,0149	14,34 (3,44; 25,24)	0,0099	6,97 (3,96; 29,04)

\* Wartość odczytana z wykresu zamieszczonego w aneksie do badania KEYNOTE-048 (s. 18-19) za pomocą oprogramowania WebPlotDigitizer i przeliczona z wartości procentowej.

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times$  100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

### Przeżycie całkowite (odsetek pacjentów)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 12. miesiącu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotne statycznie różnice na korzyść grupy pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR),

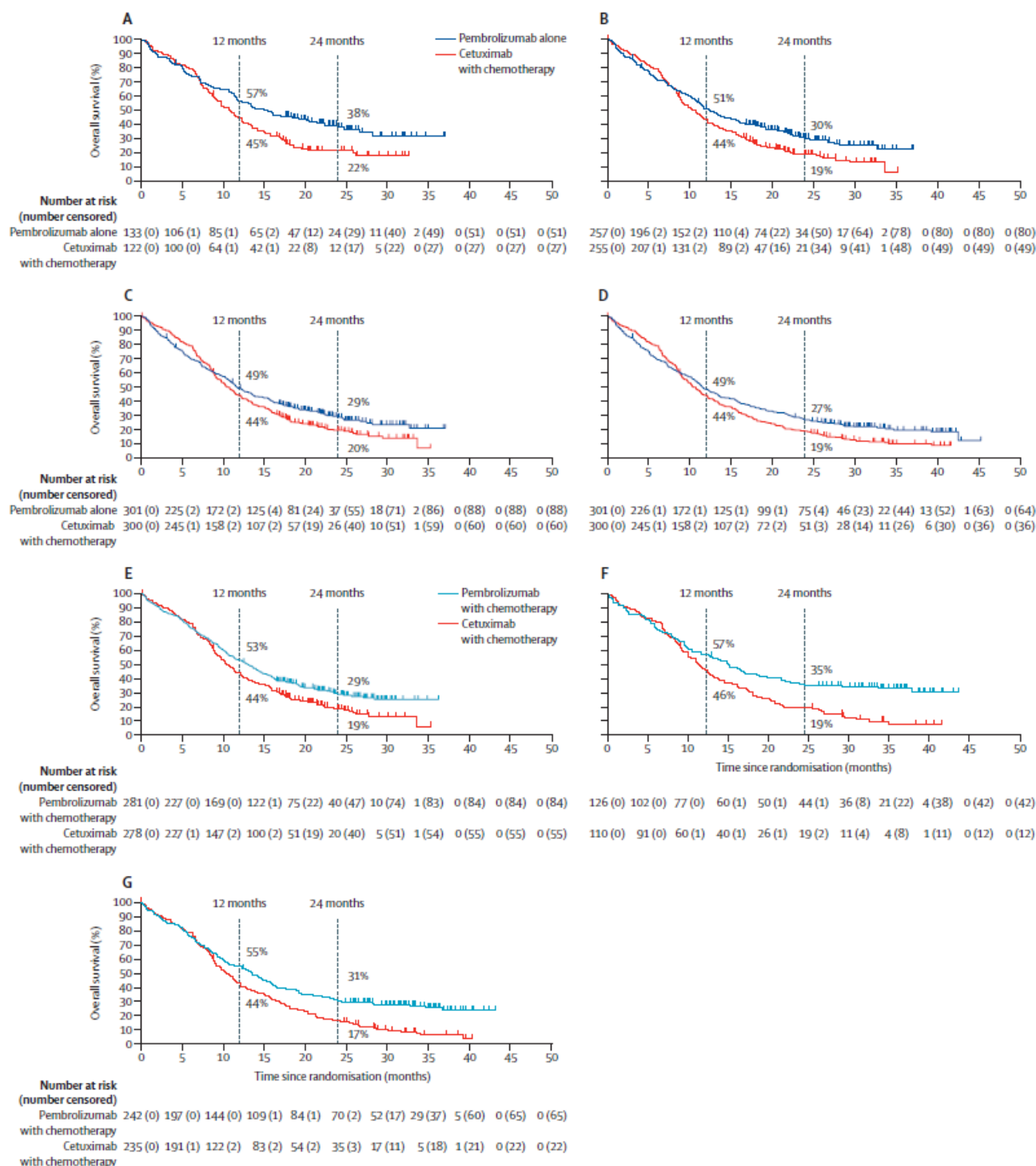
jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest niemal 2-krotnie większa niż w grupie komparatora. W przypadku analizy obejmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, w zakresie odsetka pacjentów osiagających przeżycie całkowite w 12. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie komparatora. W zakresie odsetka pacjentów osiagających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie komparatora.

**Tabela 18. Przeżycie całkowite (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii – 12 miesięcy							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	128/257 (49,8%)	112/255 (43,9%)	1,27 (0,89; 1,79)	0,1825	5,88 (-2,75; 14,51)	0,1814	-
pembrolizumab w monoterapii – 24 miesiące							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	74/257 (28,8%)	43/255 (16,9%)	1,99 (1,30; 3,05)	0,0015	11,93 (4,74; 19,13)	0,0012	8,38 (5,23; 21,11)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 12 miesięcy							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	133/242 (55,0%)	103/235 (43,8%)	1,56 (1,09; 2,24)	0,0153	11,13 (2,21; 20,05)	0,0145	8,99 (4,99; 45,24)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 24 miesiące							
PD-L1 CPS $\geq$ 1	75/242 (31,0%)	40/235 (17,0%)	2,19 (1,42; 3,39)	0,0004	13,97 (6,42; 21,52)	0,0003	7,16 (4,65; 15,58)

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych  $\times$  100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Dodatkowo w publikacji Burtneś 2019 przedstawiono krzywe przeżycia uzyskane metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (Rysunek 2).



**Rysunek 2. Krzywe przeżycia uzyskane metodą Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego (% pacjentów) [Burtneś 2019].**

Znaczniki wskazują na cenzorowanie danych w ostatnim momencie życia pacjenta. Pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w drugiej analizie okresowej w: (A) populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 20$ , (B) populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$ , (C) całej populacji w drugiej analizie okresowej. (D) Pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w całej populacji w końcowej analizie, (E) Pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w całej populacji w drugiej analizie okresowej, Pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z cetuksymabem z chemioterapią w końcowej analizie w: (F) populacji pacjentów z ekspresją z PD-L1 CPS  $\geq 20$ , (G) w populacji pacjentów z ekspresją z PD-L1 CPS  $\geq 1$ . Skróty: CPS - łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); PD-L1 - ligand zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand 1).

### Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, w przypadku analizy końcowej (ang. *final analysis*), odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych

jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

**Tabela 19. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS ≥1	49/257 (19,1%)	89/255 (34,9%)	0,44 (0,29; 0,66)	0,0001	-15,84 (-23,41; -8,27)	<0,0001	6,31 (4,27; 12,10)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS ≥1	88/242 (36,4%)	84/235 (35,7%)	1,03 (0,71; 1,49)	0,8881	0,62 (-8,00; 9,24)	0,8881	-

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

### Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR)

Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie.

**Tabela 20. Odsetek całkowitych odpowiedzi (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS ≥1	14/257 (5,4%)	7/255 (2,7%)	2,04 (0,81; 5,14)	0,1303	2,70 (-0,72; 6,13)	0,1218	-
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS ≥1	12/242 (5,0%)	4/235 (1,7%)	3,01 (0,96; 9,48)	0,0593	3,26 (0,06; 6,45)	0,0458	30,71 (15,50; 1660,09)

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

### Odsetek częściowych odpowiedzi (PR)

Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie mniej częściowych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

**Tabela 21. Odsetek częściowych odpowiedzi (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS ≥1	35/257 (13,6%)	82/255 (32,2%)	0,33 (0,21; 0,52)	<0,0001	-18,54 (-25,64; -11,44)	<0,0001	5,39 (3,90; 8,74)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS ≥1	42/242 (17,4%)	38/235 (16,2%)	1,09 (0,67; 1,76)	0,7291	1,19 (-5,52; 7,89)	0,7289	-

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

### Odsetek stabilizacji choroby (SD)

Pod względem odsetka przypadków stabilizacji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 22. Odsetek stabilizacji choroby (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS ≥1	72/257 (28,0%)	84/255 (32,9%)	0,79 (0,54; 1,16)	0,2264	-4,93 (-12,89; 3,04)	0,2254	-
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS ≥1	29/242 (12,0%)	38/235 (16,2%)	0,71 (0,42; 1,19)	0,1897	-4,19 (-10,42; 2,05)	0,1883	-

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

### Odsetek progresji choroby (PD)

Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków progresji choroby w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

Tabela 23. Odsetek progresji choroby (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii							
PD-L1 CPS ≥1	100/257 (38,9%)	33/255 (12,9%)	4,28 (2,75; 6,68)	<0,0001	25,97 (18,72; 33,22)	<0,0001	3,85 (3,01; 5,34)
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią							
PD-L1 CPS ≥1	19/242 (7,9%)	9/235 (3,8%)	2,14 (0,95; 4,83)	0,0672	4,02 (-0,16; 8,21)	0,0596	-



Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> ); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i> ) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>numer needed to treat for an additional beneficial endpoint</i> ); OR – iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> ); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor ligand 1</i> ); RD – różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )							

## Jakość życia

EORTC-QLQ-C30 to 30-elementowy kwestionariusz opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka. Odpowiedzi uczestników na pytanie dotyczące ogólnego stanu zdrowia „Jak oceniasz swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia?” (Punkt 29) i pytanie dotyczące jakości życia „Jak oceniasz ogólną jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia?” (Pozycja 30) zostały ocenione w 7-punktowej skali (1 = bardzo słabo do 7 = doskonale). Stosując transformację liniową, wyniki surowe zostały wystandaryzowane tak, aby mieściły się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy wynik ogólny. Zgodnie z protokołem, zmiana łącznego wyniku GHS/QoL od wizyty początkowej do tygodnia 15. została porównana pomiędzy wszystkimi uczestnikami w ramieniu pembrolizumabu (oddzielnie w monoterapii i terapii skojarzonej z chemioterapią) i ramieniu kontrolnym jako wstępnie określona analiza wtórna.

Dane dotyczące jakości życia w badaniu KEYNOTE-048 nie zostały dotąd opublikowane w żadnej publikacji i wyekstrahowano je z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02358031). Wartości różnicy między grupami zostały wyliczone przez wnioskodawcę.

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

**Tabela 24. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (punkty 29 i 30 – wynik łączny – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048**

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	MD (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii								
PD-L1 CPS ≥1	294	0,85	-1,90; 3,59	279	0,60	-2,19; 3,40	0,25 (-3,67; 4,17)	0,9005
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią								
PD-L1 CPS ≥1	268	1,17	-1,79; 4,12	259	0,77	-2,22; 3,76	0,40 (-3,80; 4,60)	0,8521

Skróty: N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*.); 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); b.d. – brak danych; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny.

### 4.2.1.1.1. Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)

#### Przeżycie całkowite (OS)

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,59 (0,44; 0,79), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 41% względem chemioterapii. W przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,52 (0,39; 0,70), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 48% względem chemioterapii.

Tabela 25. Przeżycie całkowite – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048 i EXTREME

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>							0,59 (0,44; 0,79)	-
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>							0,52 (0,39; 0,70)	-

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); b.d. – brak danych; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie

### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,63 (0,47; 0,84), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 37% względem chemioterapii. Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,44 (0,33; 0,60), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 56% względem chemioterapii.

Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048 i EXTREME

Populacja	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	257	3,2	2,2; 3,4	255	5,0	4,8; 5,8	1,16 (0,96; 1,39)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
badanie EXTREME	222	5,6	5,0; 6,0	220	3,3	2,9; 4,3	0,54 (0,43; 0,67)	0,001
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>							0,63 (0,47; 0,84)	-
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	243	5,0	4,7; 6,2	235	5,0	4,8; 5,8	0,82 (0,67; 1,00)	b.d.
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	5,6	5,0; 6,0	220	3,3	2,9; 4,3	0,54 (0,43; 0,67)	0,001
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>							0,44 (0,33; 0,60)	-

Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); b.d. – brak danych; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie

### Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy chemioterapii, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy samej chemioterapii, wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje na ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii.

Tabela 27. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (% pacjentów) – pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią – badanie KEYNOTE-048 i EXTREME

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							

Populacja	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
KEYNOTE-048	49/257 (19,1%)	89/255 (34,9%)	0,44 (0,29; 0,66)	0,0001	-15,84 (-23,41; -8,27)	<0,0001	6,31 (4,27; 12,10)
chemioterapia vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
EXTREME*	44/220 (20,0%)	80/222 (36,0%)	0,44 (0,29; 0,68)	0,0002	-16,04 (-24,27; -7,80)	0,0001	6,24 (4,12; 12,82)
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>			<b>1,00 (0,55; 1,81)</b>	-	<b>0,20 (-10,99; 11,39)</b>	-	-
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
KEYNOTE-048	88/242 (36,4%)	84/235 (35,7%)	1,03 (0,71; 1,49)	0,8881	0,62 (-8,00; 9,24)	0,8881	-
chemioterapia vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią							
EXTREME*	44/220 (20,0%)	80/222 (36,0%)	0,44 (0,29; 0,68)	0,0002	-16,04 (-24,27; -7,80)	0,0001	6,24 (4,12; 12,82)
<b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b>			<b>2,34 (1,33; 4,12)</b>	-	<b>16,66 (4,74; 28,58)</b>	-	-

\*punkt końcowy zdefiniowany jako najlepsza ogólna odpowiedź, tj. całkowita lub częściowa odpowiedź, która trwa co najmniej 4 tygodnie.  
Skróty: 95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); CPS – złożony wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - zdefiniowany jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100; co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych musi być obecnych, aby próbka została uznana za możliwą do oceny; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

## Jakość życia

Pod względem wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (sumaryczny wynik dla punktów 29 i 30) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią) a cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią; ze względu na brak adekwatnych danych w badaniu EXTREME, porównanie pośrednie z chemioterapią nie było możliwe.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił oddzielnie wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego oraz porównania pośredniego. Poza zestawieniem wyników, nie przeprowadzono analizy statystycznej.

#### 4.2.1.2.1. Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)

Zdarzenia niepożądane podzielono na dwie kategorie: zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia oraz zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia. Zdarzenia przedstawiano zbiorczo, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (wiersze oznaczone kolorem szarym) oraz w rozbiciu na poszczególne zdarzenia. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie i niedokrwistość; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zmęczenie i niedoczynność tarczycy. Pembrolizumab stosowany w monoterapii wiązał się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia 20 zdarzeń niepożądanych. Niedokrwistość i nudności były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią i cetuksymab stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem niedokrwistości, niedoczynności tarczycy i kaszlu niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, podczas gdy ryzyko hipokaliemii, hipomagnezemii, wysypki i trądzikopodobnego zapalenia skóry było większe w przypadku cetuksymabu z chemioterapią.

Tabela 28. Częstość zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-048

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
<b>pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią</b>				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	78/300 (26,0%)	189/287 (65,9%)	20/300 (6,7%)	113/287 (39,4%)
niedokrwistość	62/300 (20,7%)	134/287 (46,7%)	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)
neutropenia	6/300 (2,0%)	94/287 (32,8%)	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)
trombocytopenia	6/300 (2,0%)	71/287 (24,7%)	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	65/300 (21,7%)	22/287 (7,7%)	5/300 (1,7%)	0/287 (0,0%)
niedoczynność tarczycy	55/300 (18,3%)	18/287 (6,3%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	170/300 (56,7%)	239/287 (83,3%)	23/300 (7,7%)	55/287 (19,2%)
zaparcia	59/300 (19,7%)	95/287 (33,1%)	1/300 (0,3%)	4/287 (1,4%)
biegunka	46/300 (15,3%)	99/287 (34,5%)	2/300 (0,7%)	8/287 (2,8%)
nudności	49/300 (16,3%)	147/287 (51,2%)	0/300 (0,0%)	17/287 (5,9%)
zapalenie żołądka	9/300 (3,0%)	81/287 (28,2%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
wymioty	33/300 (11,0%)	80/287 (27,9%)	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	162/300 (54,0%)	210/287 (73,2%)	22/300 (7,3%)	40/287 (13,9%)
astenia	17/300 (5,7%)	45/287 (15,7%)	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)
zmęczenie	83/300 (27,7%)	102/287 (35,5%)	9/300 (3,0%)	14/287 (4,9%)
zapalenie błony śluzowej	13/300 (4,3%)	81/287 (28,2%)	4/300 (1,3%)	15/287 (5,2%)
gorączka	38/300 (12,7%)	35/287 (12,2%)	1/300 (0,3%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych	107/300 (35,7%)	158/287 (55,1%)	31/300 (10,3%)	61/287 (21,3%)
spadek liczby neutrofilii	1/300 (0,3%)	57/287 (19,9%)	0/300 (0,0%)	37/287 (12,9%)
spadek liczby płytek	3/300 (1,0%)	49/287 (17,1%)	0/300 (0,0%)	10/287 (3,5%)
spadek wagi	44/300 (14,7%)	60/287 (20,9%)	7/300 (2,3%)	3/287 (1,0%)
spadek liczby białych krwinek	4/300 (1,3%)	47/287 (16,4%)	0/300 (0,0%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	122/300 (40,7%)	187/287 (65,2%)	43/300 (14,3%)	71/287 (24,7%)
spadek apetytu	45/300 (15,0%)	85/287 (29,6%)	3/300 (1,0%)	10/287 (3,5%)
hipokalemia	23/300 (7,7%)	53/287 (18,5%)	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)
hipomagnezemia	12/300 (4,0%)	116/287 (40,4%)	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	139/300 (46,3%)	126/287 (43,9%)	34/300 (11,3%)	20/287 (7,0%)
kaszel	40/300 (13,3%)	37/287 (12,9%)	0/300 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	96/300 (32,0%)	235/287 (81,9%)	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)
trądzikopodobne zapalenie skóry	8/300 (2,7%)	83/287 (28,9%)	0/300 (0,0%)	6/287 (2,1%)
wysypka	30/300 (10,0%)	111/287 (38,7%)	2/300 (0,7%)	17/287 (5,9%)
<b>pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią</b>				
zaburzenia krwi i układu chłonnego	206/276 (74,6%)	189/287 (65,9%)	131/276 (47,5%)	113/287 (39,4%)
niedokrwistość	161/276 (58,3%)	134/287 (46,7%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)
neutropenia	93/276 (33,7%)	94/287 (32,8%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)
trombocytopenia	79/276 (28,6%)	71/287 (24,7%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia endokrynologiczne	51/276 (18,5%)	22/287 (7,7%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
niedoczynność tarczycy	44/276 (15,9%)	18/287 (6,3%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	228/276 (82,6%)	239/287 (83,3%)	68/276 (24,6%)	55/287 (19,2%)
zaparcia	102/276 (37,0%)	95/287 (33,1%)	0/276 (0,0%)	4/287 (1,4%)
biegunka	78/276 (28,3%)	99/287 (34,5%)	8/276 (2,9%)	8/287 (2,8%)
nudności	141/276 (51,1%)	147/287 (51,2%)	16/276 (5,8%)	17/287 (5,9%)
zapalenie żołądka	74/276 (26,8%)	81/287 (28,2%)	23/276 (8,3%)	10/287 (3,5%)
wymioty	90/276 (32,6%)	80/287 (27,9%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	209/276 (75,7%)	210/287 (73,2%)	62/276 (22,5%)	40/287 (13,9%)

Zdarzenie	Jakiegokolwiek stopnia		3.-5. stopnia	
	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)
astenia	46/276 (16,7%)	45/287 (15,7%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)
zmęczenie	95/276 (34,4%)	102/287 (35,5%)	20/276 (7,2%)	14/287 (4,9%)
zapalenie błony śluzowej	85/276 (30,8%)	81/287 (28,2%)	27/276 (9,8%)	15/287 (5,2%)
gorączka	45/276 (16,3%)	35/287 (12,2%)	2/276 (0,7%)	0/287 (0,0%)
nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych	154/276 (55,8%)	158/287 (55,1%)	70/276 (25,4%)	61/287 (21,3%)
spadek liczby neutrofilii	50/276 (18,1%)	57/287 (19,9%)	30/276 (10,9%)	37/287 (12,9%)
spadek liczby płytek	55/276 (19,9%)	49/287 (17,1%)	15/276 (5,4%)	10/287 (3,5%)
spadek wagi	44/276 (15,9%)	60/287 (20,9%)	8/276 (2,9%)	3/287 (1,0%)
spadek liczby białych krwinek	36/276 (13,0%)	47/287 (16,4%)	15/276 (5,4%)	26/287 (9,1%)
zaburzenia metabolizmu i żywienia	166/276 (60,1%)	187/287 (65,2%)	74/276 (26,8%)	71/287 (24,7%)
spadek apetytu	80/276 (29,0%)	85/287 (29,6%)	13/276 (4,7%)	10/287 (3,5%)
hipokalemia	32/276 (11,6%)	53/287 (18,5%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)
hipomagnezemia	44/276 (15,9%)	116/287 (40,4%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)
zaburzenia ukł. oddech., klatki piers. i śródpiersia	130/276 (47,1%)	126/287 (43,9%)	37/276 (13,4%)	20/287 (7,0%)
kaszel	53/276 (19,2%)	37/287 (12,9%)	0/276 (0,0%)	0/287 (0,0%)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	98/276 (35,5%)	235/287 (81,9%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)
trądz kopodobne zapalenie skóry	1/276 (0,4%)	83/287 (28,9%)	0/276 (0,0%)	6/287 (2,1%)
wysypka	29/276 (10,5%)	111/287 (38,7%)	1/276 (0,4%)	17/287 (5,9%)

Skróty: ZN – zdarzenie niepożądane; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.2.1.2.2. Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono porównania pośredniego.

Tabela 29. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych w badaniach KEYNOTE-048 i EXTREME (porównanie pośrednie)

Zdarzenie	Badanie KEYNOTE-048 (ZN 3-5 stopnia)				Badanie EXTREME (ZN 3-4 stopnia)	
	pembrolizumab w monoterapii	cetuksymab + chemioterapia	pembrolizumab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	cetuksymab + chemioterapia	chemioterapia
neutropenia	1/300 (0,3%)	61/287 (21,3%)	49/276 (17,8%)	61/287 (21,3%)	49/219 (22,4%)	50/215 (23,3%)
niedokrwistość	14/300 (4,7%)	49/287 (17,1%)	70/276 (25,4%)	49/287 (17,1%)	29/219 (13,2%)	41/215 (19,1%)
trombocytopenia	1/300 (0,3%)	26/287 (9,1%)	25/276 (9,1%)	26/287 (9,1%)	24/219 (11,0%)	24/215 (11,2%)
leukopenia	0/300 (0,0%)*	26/287 (9,1%)*	15/276 (5,4%)*	26/287 (9,1%)*	19/219 (8,7%)	19/215 (8,8%)
reakcje skórne	10/300 (3,3%)	28/287 (9,8%)	7/276 (2,5%)	28/287 (9,8%)	20/219 (9,1%)	1/215 (0,5%)
hipokalemia	6/300 (2,0%)	17/287 (5,9%)	18/276 (6,5%)	17/287 (5,9%)	16/219 (7,3%)	10/215 (4,7%)
wymioty	1/300 (0,3%)	8/287 (2,8%)	10/276 (3,6%)	8/287 (2,8%)	12/219 (5,5%)	6/215 (2,8%)
astenia	3/300 (1,0%)	9/287 (3,1%)	9/276 (3,3%)	9/287 (3,1%)	11/219 (5,0%)	12/215 (5,6%)
hipomagnezemia	0/300 (0,0%)	14/287 (4,9%)	5/276 (1,8%)	14/287 (4,9%)	11/219 (5,0%)	3/215 (1,4%)

\* spadek liczby białych krwinek.  
Skróty: ZN – zdarzenie niepożądane; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane; N – całkowita liczba pacjentów analizowanych w danej grupie.

#### 4.2.1.2.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił dane pochodzące z europejskiej [adreports] oraz międzynarodowej [vigiaccess] bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie

działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Keytruda przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA. Więcej informacji w materiałach wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdz. 5, str. 54-56).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

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

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa według ChPL Keytruda

###### **Zgodnie z ChPL Keytruda działaniami niepożądanymi występującymi:**

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ; pembrolizumab w monoterapii): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy<sup>b</sup>, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha<sup>o</sup>, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka<sup>t</sup>, świąd<sup>u</sup>, bóle mięśniowo-szkieletowe<sup>y</sup>, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk<sup>dd</sup>, gorączka.
- bardzo często ( $\geq 1/10$ ; pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią): niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha<sup>o</sup>, wysypka<sup>t</sup>, łysienie, świąd<sup>u</sup>, bóle mięśniowo-szkieletowe<sup>y</sup>, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk<sup>dd</sup>, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

b. niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty)

d. niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy)

o. ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)

t. wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)

u. świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)

y. bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)

dd. obrzęki (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)

###### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie

działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

#### *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

#### *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

#### *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia  $\geq 3$ ) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

#### *Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego*

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia  $\geq 2$  należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

#### *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego*

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej. U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów. Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . Lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej. U pacjentów

przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia  $\geq 3$ . do czasu regresji do stopnia  $\leq 1$ . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów. W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

#### *Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia  $\leq 1$ , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

#### *Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego i zapalenie naczyń. W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

#### *Odrzucenie przeszczepionego narządu litego*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

#### *Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)*

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem. Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu



pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

*Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi*

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniach 20-21.05.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Odnaleziono 2 komunikaty [FDA, MHRA] dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały opisane w AKL wnioskodawcy (aneks 13, str. 102-108). Komunikat FDA dotyczył m. in.: zapalenia płuc o podłożu immunologicznym, zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym, zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym i hepatotoksyczności, endokrynopatii o podłożu immunologicznym, cukrzycy typu 1, zapalenia nerek o podłożu immunologicznym, skórnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, reakcji związanych z infuzją, powikłań allogenicznego HSCT, szpiczaka mnogiego, toksyczności dla zarodka i płodu. Natomiast raport MHRA dotyczył odrzucenia przeszczepów.

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego, wnioskodawca odnalazł 2 przeglądy systematyczne (*Ghanizada 2019* oraz *Lau 2020*). Poniżej przedstawiono ich charakterystykę i wnioski. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych w odniesieniu do populacji określonej przez wnioskodawcę.

**Tabela 30. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Cel przeglądu	Wnioski
<b>Ghanizada 2019</b>	
Systematyczny przegląd piśmiennictwa na temat immunoterapii z użyciem inhbitorów punktów kontrolnych jako leczenia zaawansowanego HNSCC.	W ramach przeglądu systematycznego analizowano 1 badanie w zakresie pembrolizumabu stosowanego w 1. linii leczenia: KEYNOTE-048. Dwa randomizowane badania obejmujące 240 pacjentów leczonych niwolumabem (anty-PD-L) i 301 leczonych pacjentów leczonych pembrolizumabem (anty-PD-L) wykazywały znamienne wydłużone przeżycie u pacjentów z nawrotowym/przerzutowym HNSCC w porównaniu ze standardowym leczeniem.
<b>Lau 2020</b>	
Zidentyfikowanie najskuteczniejszego schematu leczenia systemowego R/M HNSCC.	W ramach przeglądu systematycznego analizowano 1 badanie w zakresie pembrolizumabu: KEYNOTE-048. Stwierdzono, że skojarzenie pembrolizumabu-platyny-5-FU zwiększa ORR i OS w porównaniu do cetuksymabu-platyny-5-FU. Pembrolizumab w monoterapii nie zwiększał OS w całkowitej populacji, ale stwierdzono, że poprawia OS u osób z łącznym wynikiem dodatnim $\geq 1$ . Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem PFS zarówno w przypadku monoterapii pembrolizumabem, jak i w terapii skojarzonej.

Wnioskodawca ocenił jakość odnalezionych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR na niską. W odnalezionych przeglądach systematycznych uwzględniono to samo badanie dotyczące porównania bezpośredniego co w AKL wnioskodawcy, jednak wyniki obejmują krótsze okresy obserwacji, bowiem przeglądy te były publikowane odpowiednio przez 2016 i 2018 rokiem. Niezależnie od tych różnic, wyniki w odnalezionych przeglądach i przeglądzie wnioskodawcy można uznać za zbieżne.

## 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

##### Cel

Celem analizy wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne 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  $\geq 1$ .”

##### Technika analityczna

Kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

##### Interwencje

Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoracylu (5-FU).

Komparatory: 1) terapia cetuksymabem + chemioterapia oparta na związkach platyny i 5-FU, oraz 2) chemioterapia oparta na związkach platyny + 5-FU.

##### Perspektywa

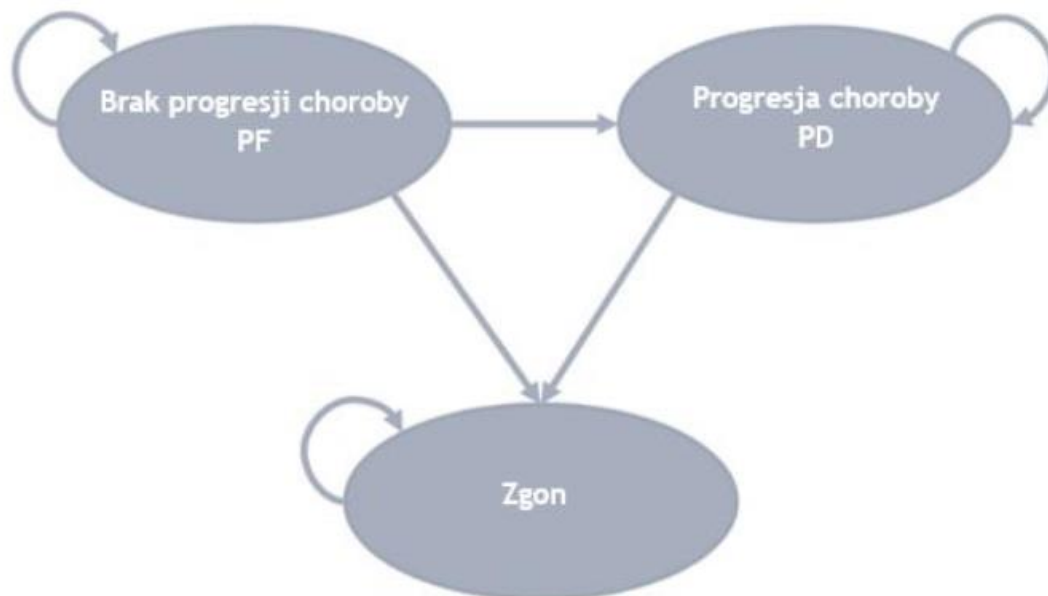
Płatnika publicznego. Pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta ze względu na „znikome wydatki” ponoszone przez pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni, reprezentowany przez horyzont 20-letni, ze względu na wejściowy wiek pacjentów (tj. 60,77 lata dla ramienia populacji przyjmującej monoterapię i 60,72 lata dla populacji przyjmującej terapię skojarzoną).

##### Model

W analizie wykorzystano adoptowany do warunków polskich model globalny wykonany w środowisku MS Excel który oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby oraz zgon.



Rysunek 1. Schemat analizowanego modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, płci, wagi oraz powierzchni ciała przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-048.

W tabeli poniżej przedstawiono bazową charakterystykę chorych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 31. Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Monoterapia [średnia(SD)]	Terapia skojarzona [średnia (SD)]
Wiek [lata]	60,77 (9,6)	60,72 (10,09)
Waga [kg]	69,37 (14,81)	68,17 (14,35)
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,60 (0,24)	1,74 (0,23)
Odsetek kobiet	0,17	0,18

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa był badania KEYNOTE-048 oraz EXTREME.

W modelu uwzględniono dane z następujących punktów końcowych:

- OS,
- PFS,
- czas do przerwania leczenia – TTD (ang. *time to treatment discontinuation*).

Bezpieczeństwo uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z aktywnym leczeniem stosowanym:

- w I linii (źródła: KEYNOTE-048, EXTREME)
- w II linii: docetaksel (średnia ważona z badań: Jimeno 2015, Joshi 2017); metotreksat (średnia ważona z badań: Machiels 2011, Machiels 2015, Stewart 2009); niwolumab (badanie Ferris 2016); paklitaksel (badanie Soulieres 2017).

#### Uwzględnione koszty

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cetuksymab, karboplatyna, cisplatyna, 5-fluoroacyl)
- koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia (niwolumab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat)

- koszt testów PD-L1;
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta;
- stanu przed progresją i po progresji choroby;
- opieki paliatywnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

**Tabela 32. Zestawienie parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie podstawowej.**

Kategoria kosztowa	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszt pembrolizumabu	[redacted]	Obwieszczenie MZ [redacted]
Koszt cetuksymabu	Cena NFZ za 1 fio ką: - refundowana dawka 100 mg: 804,01 PLN - refundowana dawka 500 mg: 4 020,03 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt karboplatyny	Cena NFZ za 1 fio ką: - refundowana dawka 50 mg: 13,38 PLN - refundowana dawka 150 mg: 38,56 PLN - refundowana dawka 450 mg: 107,16 PLN - refundowana dawka 600 mg: 138,35 PLN - refundowana dawka 1000 mg: 273,29 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt cisplatyny	Cena NFZ za 1 fio ką: - refundowana dawka 10 mg: 6,57 PLN - refundowana dawka 50 mg: 32,89 PLN - refundowana dawka 100 mg: 65,77 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt 5-FU	Cykle są podawane co 3 tygodnie. Cena NFZ za 1 fio ką: - refundowana dawka 250 mg: 3,17 PLN - refundowana dawka 500 mg: 6,35 PLN - refundowana dawka 1000 mg: 12,71 PLN - refundowana dawka 5000 mg: 63,50 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia	Tygodniowy koszt leczenia: Niwolumab: 8 049,96 PLN Docetaksel: 68,12 PLN Paklitaksel: 32,70 PLN Metotreksat: 4,77 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt testów PD-L1	Koszt testów PD-L1: 866,00 PLN Odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu PD-L1: 85% Całkowity koszt testów PD-L1: 1 016,43 PLN	Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ
Koszty podania leków	Koszt podania leków stosowanych w ramach programu lekowego: - pembrolizumab, cetuksymab, niwolumab: 486,72 PLN Koszt podania chemioterapii w I i II linii leczenia: - cisplatyna/karboplatyna + 5-FU: 389,92 PLN - docetaksel, paklitaksel, metotreksat (w przypadku chemioterapii platyna + 5-F stosowanej w II linii leczenia, przypisano jej koszt podania leczenia z I linii): 389,92 PLN	Zarządzenie 196/2020/DGL, Zarządzenie nr 180/2019/DGL
Koszty monitorowania stanu pacjenta	Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym (na tydzień): - diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi niwolumabem: 56,69 PLN - diagnostyka w programie leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny: 65,28 PLN	Zarządzenie nr 196/2020/DGL
Koszty stanu przed progresją choroby	Całkowity koszt na 1 tydzień: 190,10 PLN	Zarządzenie nr 93/2020/DSOZ, Informator o zawartych umowach za 2020 rok (wyceny punktów), Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ, Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ,
Koszt stanu po progresji choroby	Całkowity koszt na 1 tydzień: 191,53 PLN	

Kategoria kosztowa	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
		Obwieszczenie MZ, Dane sprzedażowe NFZ (za miesiąc wrzesień 2020), Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ
Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum (dla 30 dni): 5 491,22 PLN	Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ, Informator o zawartych umowach za 2020 rok (wyceny punktów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Anemia: 3 301,09 PLN Anoreksja/utrata masy ciała: 2 388,70 PLN Astenia/zmęczenie: 4,14 PLN Zaburzenia poziomu wapnia: 2 944,10 PLN Biegunka: 2 944,10 PLN Duszność: 4 054,90 PLN Gorączka: 2 715,77 PLN Niedociśnienie: 2 944,10 PLN Gorączka neutropeniczna: 2 743,09 PLN Infekcja: 3 499,50 PLN Zaburzenie kalemii: 2 944,10 PLN Leukopenia: 2 743,09 PLN Zaburzenia poziomu magnezu: 2 944,10 PLN Zaburzenia metaboliczne: 2 944,10 PLN Zaburzenie natremii: 2 944,10 PLN Nudności/wymioty: 2 944,10 PLN Zaburzenia neurosensoryczne: 2 944,10 PLN Neutropenia: 2 743,09 PLN Fosfatemia: 2 944,10 PLN Zaburzenia liczby płytek krwi: 1 111,00 PLN Wysypka skórna: 1 222,20 PLN Zapalenie jamy ustnej / zapalenie błony śluzowej: 1 833,30 PLN Zapalenie płuc/zapalenie oskrzeli: 3 757,12 PLN Krwotok z guza: 1 833,30 PLN Omdlenie: 1 833,30 PLN Obrzęk obwodowy: 3 679,52 PLN Ból: 44,92 PLN Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy: 2 944,10 PLN	Zarządzenie nr 180/2019/DGL, Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ, Obwieszczenie MZ, Dane sprzedażowe NFZ (za miesiąc wrzesień 2020)
Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r.		

Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

### Użyteczności stanów zdrowia

Za autorami modelu globalnego, w AE wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-048 (w badaniu co 3 tygodnie pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L). W analizie podstawowej wartości użyteczności przypisane dla danego stanu zdrowia oraz specyficzne spadki użyteczności oszacowano za pomocą mieszanego modelu regresji liniowej (ang. *linear mixed effect regression model*).

Tabela 33. Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr użyteczności stanu zdrowia	Wartość użyteczności	Odchylenie standardowe
PFS	0,7700	0,0109
PD	0,7050	0,0155
Punktacja ECOG: 1	-0,09115	-0,0136
TRAE: stopień 3-5	-0,02519	0,0076
Czas przed śmiercią: 180-365 dni	-0,0000	0,0000
Czas przed śmiercią: 90-180 dni	-0,0495	0,0106
Czas przed śmiercią: 60-90 dni	-0,1608	0,0137
Czas przed śmiercią: 30-60 dni	-0,1608	0,0137
Czas przed śmiercią: 0-30 dni	-0,3235	0,0217

PFS – przeżycie wolne od progresji; PD – progresja choroby; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Spadek użyteczności w związku z wiekiem przyjęto na podstawie *Ara 2010*.

W analizie wrażliwości uwzględniono odrębne wartości użyteczności oszacowane dla ramienia monoterapii oraz odrębne wartości użyteczności oszacowane dla ramienia terapii skojarzonej (średnie wartości dla obu ramion interwencji).

**Dyskontowanie**

Koszty 5%, efekty 3,5% (od drugiego roku analizy).

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego, pominięcie oszacowań z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) uzasadniono wydatkami ponoszonymi przez pacjenta które stanowią „znikomy odsetek kosztów całkowitych”.

**Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU**







**Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU**



[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]

**Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU**

[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]

**Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU**

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**Pembrolizumab vs wszystkie technologie opcjonalne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 155 514 zł/QALY).

Randomizowane parametry obejmowały: płeć, waga/powierzchnia ciała, wiek pacjentów, parametryczne współczynniki rozkładu, HR, wystąpienia TRAE, Użyteczności, koszty, zużycie zasobów, korzystanie z zasobów opieki terminalnej.

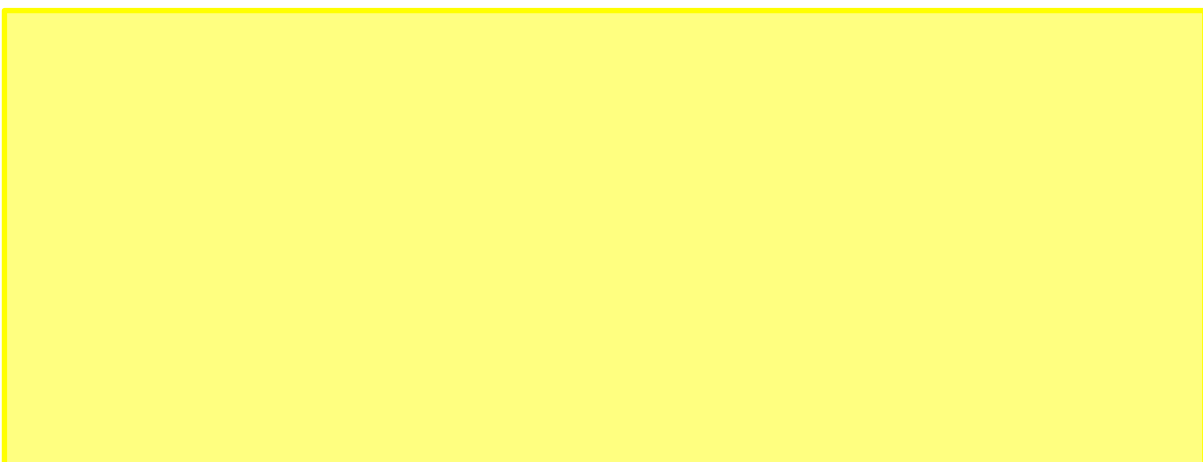
Szczegółowe informacje z uzasadnieniem przyjętych rozkładów przedstawiono w AE wnioskodawcy na str. 88.

#### **Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU**





**Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU**



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

**Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU**

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

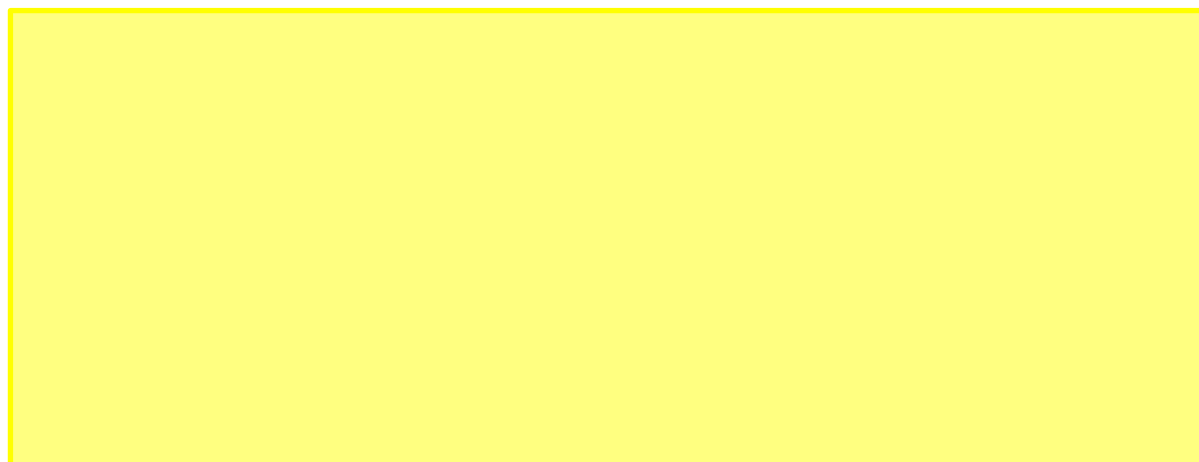
[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]



**Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU**





### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla podstawowych parametrów wejściowych, w celu oceny, które parametry miały największy wpływ na wyniki. Wnioskodawca zidentyfikował elementy obarczone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia m.in. alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS, PFS i TTD oraz punkty odcięcia danych, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- korekta zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora;
- wartości użyteczności;
- parametry kosztowe tj. koszt i dawkowanie pembrolizumabu, koszt opieki paliatywnej;
- wejściowe dane demograficzne (możliwość uwzględnienia danych z ramienia pembrolizumabu w monoterapii dla ramienia pembrolizumabu w terapii skojarzonej).

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie uwzględnionych przez wnioskodawcę scenariuszy. Szczegółowe dane o źródłach wraz z uzasadnieniem przyjętego zakresu znajdują się w AE wnioskodawcy na str. 80-87.

**Tabela 40. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości, dla ramion pembrolizumabu w monoterapii oraz terapii skojarzonej.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości
------------	----------	--------------------	---------------------------------------

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%
B	Horyzont analizy	Dożywotni horyzont czasowy (20 lat)	10 lat
C1	Model parametryczny dla OS	Pembrolizumab w monoterapii: • Model log-logistyczny Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model log-normalny	Pembrolizumab w monoterapii: • Model wykładniczy z ekstrapolacją od 80 tyg. Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model uogólniony gamma z ekstrapolacją od 80 tyg.
C2			Pembrolizumab w monoterapii: • Model log-normalny z ekstrapolacją od 80 tyg. Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model We bulla z ekstrapolacją od 80 tyg.
C3			Pembrolizumab w monoterapii: • Model We bulla z ekstrapolacją od 80 tyg. Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model Gompertza z ekstrapolacją od 45 tyg.
C4			Pembrolizumab w monoterapii: • Model log-logistyczny z ekstrapolacją od 45 tyg.; Model log-normalny z ekstrapolacją od 45 tyg. * Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy*
C5			Pembrolizumab w monoterapii: • Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy Pembrolizumab w skojarzeniu: • Uwzględnienie korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora
C6			Pembrolizumab w monoterapii: • Uwzględnienie korekty zmiany leczenia po progresji choroby w ramieniu komparatora Pembrolizumab w skojarzeniu: • <i>Nie dotyczy</i>
D1	Model parametryczny dla PFS	Model wykładniczy	Pembrolizumab w monoterapii: • Model log-normalny z ekstrapolacją od 52 tyg. Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model Gompertza z ekstrapolacją od 52 tyg.
D2			Pembrolizumab w monoterapii: • Model uogólniony Gamma w całym horyzoncie analizy Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model log-logistyczny w całym horyzoncie analizy
E	Krzywa TTD	Pembrolizumab w monoterapii: • Model Weibulla dopasowany w całym horyzoncie analizy Pembrolizumab w skojarzeniu: • Model wykładniczy, 1000 miesięcy	TTD = PFS
F1	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Ciągła korzyść terapeutyczna, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyn ku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy	Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora
F2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora
G	Wartości użyteczności	Uwzględnienie wartości użyteczności z mieszanego modelu regresji liniowej (ang. <i>linear mixed effect regression model</i> ) danych pochodzących z kwestionariusza EQ-5D-3L, zbieranych co 3 tygodnie do momentu przerwania leczenia w badaniu KEYNOTE-048	Uwzględnienie średnich wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych stanów zdrowia
H	Koszt opieki paliatywnej	Koszt całkowity hospicjum (dla 30 dni): 5 491,22 zł	Testowano brak kosztów hospicjum
I	Pembrolizumab w monoterapii: • Dawkowanie	Dawkowanie: 200 mg co 3 tyg.	100% pacjentów stosuje pembrolizumab dawkowany co 6 tyg.














### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ) ze względu na „znikome wydatki” ponoszone przez pacjenta (w uzupełnieniu analiz przedstawiono udział kosztów w których dochodzi do współpłacenia pacjenta względem kosztów całkowitych).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywni, reprezentowany przez horyzont 20-letni, ze względu na wejściowy wiek pacjentów (tj. około 61 r.ż.)
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 – 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości: jednokierunkową i probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia danych klinicznych, które przedstawiono w rozdziale 4.1.3. oraz 4.1.4 niniejszej AWA. W szczególności należy mieć na uwadze ograniczenia dotyczące braku dostępności „badań i wyników, które przedstawiałyby efektywność lub bezpieczeństwo leczenia w rozróżnieniu na subpopulacje w zależności od lokalizacji nowotworu, co umożliwiłoby dokładne odwzorowanie wnioskowanych populacji (tj. jama ustna i ustna część gardła w przypadku porównania z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią oraz pozostałe lokalizacje nowotworu w przypadku porównania z samą chemioterapią)”. Warto odnotować, iż w dokumencie NICE TA661 (rozdział 4.9.7), ERG (*Evidence Review Group*) zwróciło uwagę, że pacjenci z lokalizacją nowotworu w jamie ustnej,

i poza jamą ustną powinni być rozpatrywani oddzielnie w modelu ekonomicznym, ponieważ standard opieki dla każdej grupy jest inny (cetuksymab+PLAT+5-FU dla pacjentów z nowotworem w jamie ustnej i PLAT+5-FU dla pacjentów z pozostałych lokalizacji).

Agencja nie zgłasza uwag do zastosowanej przez wnioskodawcę techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu.

**Niezależnie od powyższej oceny założeń i struktury modelu, należy wziąć pod uwagę nw. ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- „Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-048, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy.”
- „W analizie, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla pembrolizumabu jak i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Powyższe założenie zostało zakwestionowane przez komisję ERG, która sugerowała, aby uwzględnić opcję, że po 5 latach leczenia korzyści terapeutyczne dla pembrolizumabu kończą się i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby dla interwencji jest równe prawdopodobieństwu określone dla komparatora. Przy czym eksperci kliniczni (brytyjscy eksperci kliniczni) sugerowali, że w przypadku pembrolizumabu, ze względu na odmienny mechanizm działania pembrolizumabu (immunoterapia) względem terapii cytotoksycznych, korzyści terapeutyczne dla ocenianej interwencji mogą trwać nawet powyżej 10 lat. Opcję uwzględnienia utraty korzyści terapeutycznych po 5 latach leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „W modelu założono, że tylko początkowe terapie (terapię stosowane w I linii leczenia) mają wpływ na otrzymywane wyniki kliniczne. Kolejne terapie (II linii leczenia) nie wpływają na skuteczność leczenia lub jakość życia (tj. nie modelowano oddzielnie skuteczności leczenia kolejnych linii) i zostały uwzględnione jedynie w celu dokładnego oszacowania kosztów terapii analizowanymi substancjami. Ponadto należy podkreślić, że wpływ kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite pacjentów został uwzględniony w ramach krzywych OS z badania KEYNOTE-48, w którym pacjenci po progresji choroby otrzymywali kolejne linie leczenia.”
- „Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy, katalog chemioterapii), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome. W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).”

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ocenie Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu były poprawne.

Wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Należy jednak mieć na uwadze, że w modelu wykorzystano opinie anonimowych ekspertów klinicznych. Opinie te posłużyły do parametryzacji modelu w analizie ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Nieujawienie danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie wpływa na wiarygodność jej wyników.

**Niezależnie od powyższej oceny danych wejściowych, należy wziąć pod uwagę nw. ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- „Brak badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) z samą chemioterapią, w związku z czym w przypadku takiego porównania wykorzystano dane z porównania pośredniego przeprowadzonego za pomocą metaanalizy sieciowej. W modelu zaimplementowano wyniki uzyskane z porównania pośredniego za pomocą fpNMA, natomiast w analizie

klinicznej przedstawiono wyniki uzyskane z porównania pośredniego metodą Buchera. Należy podkreślić, że w obu przypadkach, jako źródło wykorzystano te same dane, tj. badanie KEYNOTE-048 i badanie EXTREME oraz, iż w obu przypadkach wykazano, że leczenie pembrolizumabem (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) jest skuteczniejsze niż leczenie samą chemioterapią.”

- „W analizie podstawowej uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) występujące z częstością >5% i w  $\geq 3$  stopniu. Powyższe postępowanie może przyczynić się do niedoszacowania wpływu TRAE, ze względu na fakt, iż pembrolizumab stosowany w monoterapii ma korzystniejszy profil tolerancji niż schematy porównawcze oparte na chemioterapii (takie postępowanie nie będzie jednak miało wpływu na porównanie pembrolizumabu stosowanego w terapii skojarzonej z uwzględnionymi komparatorami). Należy jednak zauważyć, że wpływ TRAE na ostateczne wyniki modelu jest marginalny, ponieważ TRAE stanowią mniej niż 1% całkowitych kosztów zarówno w przypadku ramion pembrolizumabu jak i analizowanych ramion technologii opcjonalnych.”
- „Wartości użyteczności uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-048, w którym jakość życia pacjentów oceniano do momentu 30 dni po progresji choroby, bez uwzględnienia późniejszych obserwacji, co może przyczynić się do przeszacowania wartości użyteczności dla stanu progresja choroby. Autorzy modelu w zakresie wartości użyteczności uwzględnili dodatkowy dekrement użyteczności związany ze śmiercią pacjenta, aby uwzględnić dodatkowe pogorszenie jakości życia w ostatnich miesiącach prowadzących do śmierci. Uwzględnienie powyższego dekrementu, przyczynia się do obniżenia ostatecznej wartości użyteczności dla pacjentów w stanie progresji choroby.”
- „W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu w monoterapii. W przypadku badania KEYNOTE-48 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu w monoterapii, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 2 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 2 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowany scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 2 tygodnie).”

**Komentarz analityka:** Występuje niespójność w opisywanym przez wnioskodawcę dawkowaniu, tj. raz zapis mówi o dawkowaniu 200 mg co 3 tygodnie, innym razem o dawkowaniu 200 mg co 2 tygodnie. Ze względu na to, że dawkowanie w ChPL opisuje dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie, lub 400 mg co 6 tyg. Założono że zapisy mówiące o 2 tygodniach, są pomyłką pisarską i chodzi o dawkowanie zgodne z ChPL, jak opisano w treści proponowanego programu lekowego.

- „W przypadku kosztów monitorowania I linii leczenia, zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym (pembrolizumab, cetuksymab) jak i samej chemioterapii, przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony dla programu lekowego), przy czym należy podkreślić, że koszty monitorowania leczenia pacjentów w programie lekowym jak i poza programem lekowym nie powinny się różnić, tj. pacjenci najprawdopodobniej podlegają takim samym badaniom.”
- „Zgodnie z informacjami przedstawionymi we wnioskowanym programie lekowym, karboplatyna jest dawkowana na podstawie AUC, natomiast autorzy modelu uwzględnili stałą dawkę karboplatyny na poziomie 500 mg. W ramach niniejszej analizy, również za autorami modelu, przyjęto stałą dawkę karboplatyny równą 500 mg. W badaniu *Hanemaaijer 2020*, w którym oceniano stosowanie karboplatyny + 5-FU w populacji pacjentów z rakiem głowy i szyi, pacjenci stosowali średnio dawkę karboplatyny 542 mg/cykl, więc dawkę przyjętą przez autorów modelu można uznać za prawidłową.”
- „W przypadku kosztów leczenia po progresji choroby, częstość wykonywania skanów TK oszacowano na podstawie informacji dotyczących monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Założono, że będzie ona taka sama jak przed progresją choroby, tj. zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego co 3 miesiące. Należy podkreślić, że w przypadku leczenia niwolumabem (substancja refundowana w ramach II linii leczenia raka głowy i szyi), rekomendowana jest częstość wykonywania skanów TK co 12 tygodni, w związku z czym przyjęte założenie można uznać za słuszne.”
- „Koszt komparatorów uwzględnionych w analizie opracowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu MZ. Ze względu na fakt, że od kwietnia 2019 roku w komunikatach DGL nie jest publikowana liczba zrefundowanych opakowań danego leku, niemożliwe było oszacowanie



rzeczywistych kosztów poniesionych na refundację substancji stosowanych m.in. w ramach programów lekowych, czy też w ramach chemioterapii. Aktualnie jedynym źródłem danych dotyczących kosztów ponoszonych na refundację leków stosowanych w ramach programów lekowych/katalogu chemioterapii jest obwieszczenie MZ.”

Po dacie złożenia wniosku refundacyjnego nastąpiła publikacja nowego obwieszczenia MZ, w którym zmieniły się niektóre ceny wykorzystane w AE wnioskodawcy. Ze względu na ograniczenia czasowe, oraz fakt, że w opinii analityków zmiany te nie są istotne, odstąpiono od aktualizacji wyników analizy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów formułach użytych w modelu.

#### Walidacja wewnętrzna

W celu potwierdzenia poprawności modelu w ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawcy:

- podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
- zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził porównanie danych wyjściowych modelu dla ramienia cetuksymabu + platyny + 5-FU, jak i platyny + 5-FU z opublikowanymi wynikami pięcioletnich obserwacji przedstawionych w ocenie technologii medycznej NICE dla cetuksymabu [TA473].

Wnioskodawca opisuje że przewidywane przeżycie oszacowane w modelach zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej jest zbliżone do danych z EXTREME TA473 w przypadku obu komparatorów. Dodatkowo w AE wnioskodawcy skomentowano, że „występujące niewielkie różnice w porównaniu z danymi wejściowymi EXTREME TA473 są prawdopodobnie spowodowane różnicami w charakterystyce populacji pacjentów z badania KN048 i populacji pacjentów uwzględnionej w ramach 5-letniej obserwacji”. Szczegółowe porównanie wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 46. Walidacja zewnętrzna wnioskodawcy: prognozy przeżycia z EXTREME – Cetyksymab + platyna + 5-FU

Źródło danych	Analizowany scenariusz	Przeżywalność [%]				
		1 rok	28 miesięcy (1376 dni)	36 miesięcy (1769 dni)	42 miesiące (2064 dni)	59,5 miesiąca (2924 dni)
EXTREME TA473*	-	b.d.	11,7	7,1	6,5	2,9
Cetyksymab + platyna + 5-FU Model pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	42,2	11,0	7,2	5,6	3,3
	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	41,9	11,6	8,0	6,4	3,9
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	42,3	14,3	9,6	7,5	4,2
Cetyksymab + platyna + 5-FU Model pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	42,0	9,9	6,1	4,6	2,4
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	41,3	11,1	7,5	5,8	3,3
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	42,1	14,1	9,5	7,4	4,1

\* zgłoszono w przedłożeniu dowodów firmy dla TA473; Tabela 7, strona 38.

Tabela 47. Walidacja wewnętrzna wnioskodawcy: prognozy przeżycia dla platyna + 5-FU

Źródło danych	Analizowany	Przeżywalność [%]
---------------	-------------	-------------------

	scenariusz	1 rok	28 miesięcy (1376 dni)	36 miesięcy (1769 dni)	42 miesiące (2064 dni)	59,5 miesiąca (2924 dni)
<b>Platyna + 5-FU EXTREME TA473*</b>	-	<b>b.d.</b>	<b>8,3</b>	<b>4,4</b>	<b>4,4</b>	<b>1,6</b>
<b>Platyna + 5-FU</b> Model pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	36,3	10,0	6,3	4,7	2,3
	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	37,7	10,1	6,3	4,6	2,2
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	37,5	10,5	6,2	4,3	1,7
<b>Platyna + 5-FU</b> Model pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	36,4	8,1	4,8	3,2	0,8
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	34,5	8,4	4,2	2,5	0,3
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-normalna	37,8	8,6	3,7	1,8	0,1

\* zgłoszono w przedłożeniu dowodów firmy dla TA473; Tabela 7, strona 38.

Walidacja ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii oraz w terapii skojarzonej poddano walidacji porównując z 2-letnim danym pochodzącymi z raportu badania KN048 oraz 1-rocznymi danymi z raportu z badania KN040.

Wyliczone w modelu wartości OS po 6 i 12 miesiącach terapii są wyższe niż w danych z badania KN040, co jest zgodne z oczekiwaniami, ze względu na fakt przyjmowania drugiej linii terapii przez pacjentów w badaniu KN040. Wnioskodawca sugeruje, że model dokładnie odzwierciedla prawdziwe dane, ponieważ oszacowane wyniki dla obu modeli mieszczą się w przedziałach ufności danych podanych w raporcie z badania klinicznego KN048. Szczegółowe porównanie wnioskodawcy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 48. Walidacja zewnętrzna wnioskodawcy: całkowity czas przeżycia podany w raportach z badań klinicznych (CSR) (CPS ≥1)

Źródło danych	Krzywa przeżycia (jeśli dotyczy)	Wartość OS w określonym punkcie czasowym					Mediana przeżycia [miesiące] (CI)
		6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące		
<b>KN048 CSR</b>	<b>Pembrolizumab w monoterapii</b>	<b>71,1%</b>	<b>50,4%</b>	<b>38,7%</b>	<b>28,9%</b>	<b>12,3 (10,8;14,3)</b>	
<b>KN040 CSR</b>	<b>Pembrolizumab w monoterapii</b>	<b>60,2%</b>	<b>40,1%</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>8,7 (6,9;11,4)</b>	
Szacunkowe dane dotyczące pembrolizumabu w monoterapii	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-logistyczna	70,8%	50,4%	38,3%	29,6%	12,3	
	Scenariusz: 45 tygodni, log-logistyczna	70,8%	51,5%	37,6%	29,8%	12,46	
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-logistyczna	71,3%	51,3%	38,9%	30,8%	12,46	
<b>KN048 CSR terapia skojarzona</b>	<b>Pembrolizumab w terapii skojarzonej</b>	<b>75,6%</b>	<b>55,0%</b>	<b>39,1%</b>	<b>30,8%</b>	<b>13,6 (10,7;15,5)</b>	
Szacunkowe dane dotyczące pembrolizumabu w terapii skojarzonej	Scenariusz podstawowy: 80 tygodni, log-normalna	75,6%	54,1%	38,7%	31,8%	13,38	
	Scenariusz: 45 tygodni, log-normalna	75,6%	52,6%	39,9%	32,9%	12,92	
	Scenariusz: w pełni parametryczna, log-normalna	73,27%	54,4%	42,4%	34,3%	13,62	

Skróty: CI – przedział ufności; CSR – raport z badań klinicznych (ang. *clinical study report*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

### Walidacja konwergencji

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy (*Lang 2020* oraz *Zhou 2020*), w których oceniano leczenie pembrolizumabem (w monoterapii oraz w terapii skojarzonej) względem terapii cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią

w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Natomiast przeglądzie wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dla porównania pembrolizumabu z samą chemioterapią. W obu odnalezionych analizach leczenie pembrolizumabem zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej było droższe, ale wiązało się z przyrostem QALY względem leczenia cetuksymabem z chemioterapią, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z niniejszej AE, z jednym wyjątkiem w *Lang 2020*, gdzie monoterapia pembrolizumabem okazała się tańsza od leczenia cetuksymabem z chemioterapią z perspektywy płatnika publicznego w USA.

Wyniki i założenia AE wnioskodawcy zestawiono ze zidentyfikowanymi analizami ekonomicznymi w tabeli poniżej. Szczegółowe omówienie znajduje się w *Aneksie 2*, str. 147-149 AE wnioskodawcy.

**Tabela 49. Walidacja konwergencji wnioskodawcy – zestawienie AE wnioskodawcy z wynikami zidentyfikowanych analiz ekonomicznych**

Parametr	AE wnioskodawcy	Lang 2020	Zhou 2020
Populacja	Pacjenci z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$ .	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$	Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1$
Kraj	Polska	USA, Chiny	Chiny
Sponsor	Merck Sp. z o. o.	Zadeklarowano brak finansowania ze stron agencji sektora publicznego, komercyjnych lub non-profit.	National Natural Science Foundation of China (No. 81572988); Science & Technology Department of Sichuan Province Funding Project (No. 2018SZ0117); 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (No. ZYJC18010).
Porównanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</li> <li>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</li> <li>Pembrolizumab vs chemioterapia</li> <li>Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</li> <li>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</li> <li>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</li> </ul>
Perspektywa	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny w USA i Chinach	Płatnik publiczny w Chinach
Źródło danych klinicznych	Badanie KEYNOTE-048, badanie EXTREME	Badanie KEYNOTE-048, badanie EXTREME	Badanie KEYNOTE-048
Stany wyróżnione w modelu	Przeżycie bez progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon	Przeżycie wolne od progresji, progresja choroby, zgon
Źródło wartości użyteczności	KEYNOTE-048, Ara 2010	badanie KEYNOTE-048 i Tringale 2018	Ward 2017, Hannouf 2012
Horyzont obserwacji	20 lat	20 lat	10 lat
Długość cyklu	Tydzień z korektą cyklu	3 tygodnie	3 tygodnie z korektą połowy cyklu

Parametr	AE wnioskodawcy	Lang 2020	Zhou 2020
Wyniki (ICUR/ICER)	<u>Rozdział 5.2.1</u>	<p><b>USA</b></p> <p>Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: -9 126 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,281</p> <p>ICER: -32 477 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: 28 817 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,905</p> <p>ICER: 31 842 \$/QALY</p> <p><b>Chiny</b></p> <p>Próg opłacalności: 27 538 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: 17 239 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,281</p> <p>ICER: 61 349 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: 34 081 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,905</p> <p>ICER: 37 659 \$/QALY</p>	<p><b>Chiny</b></p> <p>Próg opłacalności: 29 313 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: 6 105 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,268</p> <p>ICER: 22 779 \$/QALY</p> <p><b>Pembrolizumab + chemioterapia vs cetuksymab + chemioterapia</b></p> <p>Różnica kosztów: 17 283 \$</p> <p>Różnica QALY: 0,478</p> <p>ICER: 36 157 \$/QALY</p>
<p>ICER — inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>); ICUR — inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i>); PFS — przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>).</p>			

W ramach walidacji konwergencji opisano również raport NICE TA661, w którym ERG oceniała model wykorzystany również w niniejszej analizie. Wnioskodawca opisuje, że ERG nie wykryła błędów w strukturze modelu, oraz że sugestie ERG uwzględniono w ramach analiz wrażliwości (w AE wnioskodawcy w *Rozdziale 2.8.3* na str. 91-92).

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem wykazania wyższości technologii ocenianej nad refundowanymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu dla wskazań, dla których jako komparator przyjęto chemioterapię opartą na związkach platyny + 5-FU, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca nie wykonał analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji, w związku z czym analitycy Agencji dokonali oszacowania w ramach obliczeń własnych.

Tabela 50. Wyniki analizy zgodnej z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla leku Keytruda w analizie – obliczenia Agencji.

Porównanie			
<b>pembrolizumab + platyna + 5-FU vs platyna + 5-FU</b>			
pembrolizumab + platyna + 5-FU			-
platyna + 5-FU			-
<b>pembrolizumab vs platyna + 5-FU</b>			
pembrolizumab			-
platyna + 5-FU			-
pembrolizumab vs platyna + 5-FU	-	-	

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny wynosi [redacted] w przypadku monoterapii pembrolizumabem [redacted].

#### 5.4. Komentarz Agencji

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że stosowanie pembrolizumabu zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej jest [redacted] od leczenia cetuksymabem z chemioterapią lub samą chemioterapią [redacted].

. Oszacowane w analizie podstawowej ICUR na poszczególnych porównaniach wyniosły

- Pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU:
- Pembrolizumab vs platyna + 5-FU:
- Pembrolizumab + platyna + 5-FU vs cetuksymab + platyna + 5-FU:
- Pembrolizumab + platyna + 5-FU vs platyna + 5-FU:

Wartości obliczonych ICUR proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, tj. 155 514 zł/QALY

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że w zakresie skuteczności klinicznej porównanie technologii wnioskowanej z chemioterapią stosowaną bez cetuksymabu przeprowadzone jest metodą pośrednią, jak również fakt, że do parametryzacji modelu w analizie ekonomicznej wykorzystano opinie anonimowych ekspertów klinicznych, których danych osobowych nie ujawniono, co może wpływać na wiarygodność wyników.

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł dwie analiz ekonomicznych porównujące pembrolizumab w monoterapii lub w terapii skojarzonej do leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (*Lang 2020, Zhou 2020*). Porównanie najważniejszych założeń, wyników i wniosków analizy wnioskodawcy z założeniami, wynikami i wnioskami odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych zostało przeprowadzone w ramach walidacji konwergencji – szczegóły w rozdziale 5.3.3.

W 2019 roku Agencja oceniała lek Erbitux (cetuksymab) w leczeniu w ramach programu lekowego zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14) (AWA OT.4331.43.2018). W analizie tej komparatorem była chemioterapia obejmująca związki platyny (cisplatyna, karboplatyna) oraz fluorouracyl. Poniżej przedstawiono główne założenia i wyniki przyjęte w AWA Erbitux OT.4331.43.2018 dla porównania CET + ChT vs ChT.

Tabela 51. Główne założenia i wyniki z AWA Erbitux OT.4331.43.2018 dla porównania CET + ChT vs ChT

Analiza	AWA OT.4331.28.2018 Erbitux (cetuksymab)
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18. roku życia) z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami,
Porównywane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CET + ChT (cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu)</li> <li>• ChT (chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu)</li> </ul>
Technika analityczna	analiza użyteczności kosztów (CUA)
Perspektywa	Płatnika publicznego
Horyzont czasowy	dożywotni
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów
Stany zdrowia	Choroba stabilna/odpowiedź, progresja, zgon
Długość cyklu	3 tygodnie (21 dni)
Źródła danych o efektywności interwencji	EXTREME
Źródła użyteczności	EXTREME
Wartości użyteczności	Analiza podstawowa: - choroba stabilna – 0,67 - progresja – 0,52
Uwzględnione koszty	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Prowadzenie programu lekowego:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ koszt cetuksymabu;</li> <li>○ koszt leków podawanych w ramach chemioterapii, uwzględnionych w programie lekowym;</li> <li>○ koszt kwalifikacji;</li> <li>○ koszt podania leczenia;</li> <li>○ koszt monitorowania leczenia;</li> </ul> </li> <li>• <i>Leczenie poza programem lekowym:</i></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ koszt leków podawanych w ramach chemioterapii;</li> <li>○ koszt podania leczenia;</li> <li>○ koszt monitorowania leczenia;</li> <li>• <i>Leczenie po wystąpieniu progresji choroby (w programie i poza programem):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ koszt leków podawanych w ramach chemioterapii paliatywnej (cetuksymab, 5-fluorouracyl, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, gefitynib, metotreksat, paklitaksel, winorelbina);</li> <li>○ koszt radioterapii;</li> <li>○ koszt leczenia chirurgicznego;</li> <li>○ koszt monitorowania choroby;</li> <li>○ koszt podania leczenia;</li> <li>○ koszt pobytu w hospicjum;</li> </ul> </li> <li>• <i>Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.</i></li> </ul>																								
<b>Wyniki analizy podstawowej</b>	<p>W tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki z analizy podstawowej</p> <table border="1" data-bbox="443 622 1458 978"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>CET+ChT (z RSS)</th> <th>ChT</th> <th>Zmiana vs komparator (z RSS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszt cetuksymabu</td> <td>103 860,64 PLN (██████████ PLN)</td> <td>0,00 PLN</td> <td>103 860,64 PLN (██████████ PLN)</td> </tr> <tr> <td>Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych</td> <td>4 534,61 PLN</td> <td>4 283,25 PLN</td> <td>251,35 PLN</td> </tr> <tr> <td><b>Efekty (QALY)</b></td> <td>0,755</td> <td>0,501</td> <td>0,254</td> </tr> <tr> <td><b>Koszty całkowite</b></td> <td>152 647,86 PLN (██████████ PLN)</td> <td>35 457,38 PLN</td> <td>117 190,48 PLN (██████████ PLN)</td> </tr> <tr> <td><b>ICUR</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>461 854 PLN/QALY</b> (██████████ PLN/QALY)</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	CET+ChT (z RSS)	ChT	Zmiana vs komparator (z RSS)	Koszt cetuksymabu	103 860,64 PLN (██████████ PLN)	0,00 PLN	103 860,64 PLN (██████████ PLN)	Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN	<b>Efekty (QALY)</b>	0,755	0,501	0,254	<b>Koszty całkowite</b>	152 647,86 PLN (██████████ PLN)	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN (██████████ PLN)	<b>ICUR</b>			<b>461 854 PLN/QALY</b> (██████████ PLN/QALY)
Kategoria	CET+ChT (z RSS)	ChT	Zmiana vs komparator (z RSS)																						
Koszt cetuksymabu	103 860,64 PLN (██████████ PLN)	0,00 PLN	103 860,64 PLN (██████████ PLN)																						
Koszty pozostałych leków, radioterapii i operacji chirurgicznych	4 534,61 PLN	4 283,25 PLN	251,35 PLN																						
<b>Efekty (QALY)</b>	0,755	0,501	0,254																						
<b>Koszty całkowite</b>	152 647,86 PLN (██████████ PLN)	35 457,38 PLN	117 190,48 PLN (██████████ PLN)																						
<b>ICUR</b>			<b>461 854 PLN/QALY</b> (██████████ PLN/QALY)																						

Model analizy nie odpowiadał w pełni modelowi przyjętemu w niniejszej analizie (m. in. przyjęto inną długość cyklu). Źródło danych o efektywności ocenianych interwencji pokrywało się z wykorzystanym dla porównania pośredniego z chemioterapią (EXTREME). Przyjęte wartości użyteczności dla stanów zdrowia różnią się, ze względu na odmienne źródło przyjętych danych. W AWA Erbitux oszacowane wartości efektów zdrowotnych i kosztów całkowitych dla terapii CET + ChT były ██████████ niż dla samej chemioterapii. ██████████

## 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 jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda (pembrolizumab) 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  $\geq 1$ . Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią oraz chemioterapii. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

**Scenariusz istniejący** zakłada, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie pembrolizumabem, a jedynie stosowany jest cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią oraz chemioterapia.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak liczebność populacji docelowej oraz udział technologii opcjonalnych w rynku.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza istniejącego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego.

**Scenariusz nowy** zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie preparatu Keytruda do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów, jak liczebność populacji docelowej oraz udział technologii opcjonalnych w rynku.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę potencjalnych oszczędności w zakresie kosztów społecznych, które wynikałyby z dostępu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku do terapii pembrolizumabem. Analiza zakłada, że efektywność terapii wyrażona w zyskanych latach życia (LYG) lub zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) przekłada się na oszczędności w zakresie kosztów społecznych. Szczegóły analizy zamieszczono w Rozdziale 8. AWB wnioskodawcy.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tab. 1. Źródła danych wykorzystane do szacowania populacji.

Populacja	Źródło
Wszyscy pacjenci, u których może być zastosowana wnioskowana technologia	BIA Keytruda RCC 2020 oraz dane z KRN za okres 1999 - 2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (scenariusz istniejący i nowy)	WHO 2014, KRN 2017, GUS 2020, ACS 2019, Seiwert 2005, CancerMPact 2018, opinie ekspertów klinicznych, Sivanadan 2004, NCCN 2019, Horiot 1992, Cooper 2012, Pignon 2009, AWA Erbitux 2018, Burtness 2019, Keynote-048
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Sprawozdanie NFZ z działalności na IV kwartał 2019
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny)	Przejęcie rynku na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych

Tab. 2. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło danych
Udział technologii opcjonalnych w rynku	Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią			Dane KRN, opinie ekspertów klinicznych
	Chemioterapia			
Udział pembrolizumabu w rynku				Założenie o braku refundacji pembrolizumabu

Tab. 3. Zestawienie założeń scenariusza nowego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło danych
Udział technologii opcjonalnych w rynku	Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią			Przejęcie rynku na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych
	Chemioterapia			
Udział w rynku pembrolizumabu	Pembrolizumab monoterapia			
	Pembrolizumab w skojarzeniu			

Wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, opisano je w Rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 284	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Pembrolizumab w monoterapii	
	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią	

### Wariant najbardziej prawdopodobny



[Redacted content]





[Redacted]										

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

Tabela 53. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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?	?	Założenia dla zmian w udziałach w rynku leków oparto na opiniach ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie ujawnił danych osobowych ekspertów klinicznych powołując się na zapisy RODO.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Agencja nie występowała do NFZ z wnioskiem o udostępnienie dodatkowych danych refundacyjnych, Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wnioskodawca szacował na podstawie danych NFZ za 2019 rok (Sprawozdanie NFZ z działalności na IV kwartał 2019)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono dodatkowe analizy uwzględniające wariant minimalny i maksymalny (różna liczebność populacji docelowej)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ocenę założeń dotyczących: poziomu odpłatności, sposobu limitowania finansowania leku oraz RSS przedstawiono w Rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.

W modelu wykorzystano opinie anonimowych ekspertów klinicznych. Opinie te posłużyły do parametryzacji modelu w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet. Nieujawnienie danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie wpływa na wiarygodność jej wyników.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej: do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez ekspertów klinicznych, dane literaturowe. W przypadku braku danych dla populacji polskiej, dane literaturowe weryfikowano poprzez opinię ekspertów klinicznych. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym;
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię: dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinię ekspertów klinicznych.

Analizy Agencji przychylają się do uwag wskazanych przez wnioskodawcę.

Nie zidentyfikowano w modelu innych poważnych błędów czy ograniczeń.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted content]



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla dazatynibu, ekulizumabu, paliwizumabu. Patent dla produktów leczniczych: Sprycel (dazatynib), Soliris (ekulizumab), Synagis (paliwizumab), wygasły [GABI 2017a, GABI 2017b] i do tej pory na liście refundacyjnej nie pojawiły się żadne odpowiedniki.

Wszystkie wyżej wymienione substancje są stosowane w programach lekowych i refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Lp.	Nazwa substancji	Cena obecna		Cena proponowana		Zmiana
		zł	zł	zł	zł	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
55	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
57	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
58	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
61	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
62	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
63	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
67	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
68	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
69	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
70	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
71	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
72	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
73	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
74	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
75	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
76	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
77	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
78	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
79	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów projektu programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu „leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (I linia leczenia)”, 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 28.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *keytruda* i *pembrolizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 4 warunkowe) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść terapeutyczną ze stosowania leku (poprawa OS) oraz jego uwzględnienie jako kolejnej opcji leczenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieakceptowalną efektywność kosztową oraz niepewności dotyczące modelu ekonomicznego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>Pozytywne</b>	
<b>NCPE 2021</b>	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>NCPE rekomenduje, aby rozważyć objęcie refundacją pembrolizumabu (Keytruda) zarówno <b>w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią</b>, w przypadku zwiększenia efektywności kosztowej w stosunku do istniejących opcji leczenia.</p> <p>Mediana korzyści w zakresie OS dla PEM lub PEM+CHEMO w porównaniu z EXTREME wyniosła około trzech miesięcy, przy czym trwale odpowiedzi trwające dłużej niż 24 miesiące obserwowano u niewielkiego odsetka pacjentów. Należy to rozważyć przy uwzględnieniu ryzyka wczesnego zgonu i szybszej progresji choroby, obserwowanym w przypadku PEM lub PEM+CHEMO u niektórych pacjentów. Nie wykazano również korzyści w zakresie jakości życia w przypadku PEM lub PEM+CHEMO (w porównaniu do EXTREME).</p> <p>Oszacowanie względnej skuteczności PEM lub PEM+CHEMO w porównaniu ze schematem chemioterapii zawierającym platynę i 5-FU w stosunku do schematu chemioterapii zawierającego platynę i 5-FU uzyskano na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA). Wyniki NMA wykazały, że schematy zawierające pembrolizumab wiązały się z lepszymi wynikami w zakresie PFS i OS w porównaniu z schematami zawierającymi platynę i 5-FU.</p> <p>Grupa Oceniająca podkreśliła obawy dotyczące heterogeniczności włączonych badań i choć wyniki jakościowe są wiarygodne, to wyniki ilościowe są wysoce niepewne.</p> <p>Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu był zgodny z profilem obserwowanym w poprzednich badaniach klinicznych, w których badano pembrolizumab. PEM+ChT wydaje się mieć nieco gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do schematu EXTREME. Monoterapia PEM ma natomiast znacząco lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze schematem EXTREME.</p> <p>Grupa Oceniająca ma ograniczone zaufanie do wyników modelu dla porównania z platyną i 5-FU. Ponadto, długoterminowe prognozy przeżycia w przypadku PEM i PEM+ChT są obciążone dużą niepewnością.</p> <p>Inkrementalne wskaźniki kosztów-efektywności (ICER) były bardzo wrażliwe na założenia dotyczące utrzymującego się efektu leczenia po przerwaniu leczenia po 24 miesiącach i kolejnych terapiach.</p>
<b>HAS 2020</b>	<p><b>Pozytywna</b></p> <p>Pozytywna opinia dotycząca refundacji leku KEYTRUDA (pembrolizumab) <b>w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę lub 5-fluorouracyl (5-FU)</b> w leczeniu pierwszej linii w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-fluorouracylem (5-FU) w leczeniu pierwszej linii przerzutowego lub nieresekcyjnego nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) u dorosłych których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS <math>\geq</math> 1.</p> <p>KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią zawierającą platynę i 5-fluorouracyl (5-FU) zapewnia poprawę terapeutyczną w porównaniu do protokołu EXTREME w ww wskazaniu.</p>

NICE 2020	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>Pembrolizumab jest zalecany jako opcja w przypadku nieleczonego przerzutowego lub nieresekcyjnego nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) u dorosłych, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z łącznym wynikiem dodatnim (CPS) wynoszącym 1 lub więcej. Jest to możliwe przy spełnieniu następujących warunków: pembrolizumab jest podawany <b>jako monoterapia</b>, zakończenie terapii pembrolizumabem po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku progresji choroby, a firma dostarczy lek zgodnie z zapisami porozumienia.</p> <p>Agencja <u>nie rekomenduje stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem</u>, ze względu na wykazaną wyższą efektywność kosztową w porównaniu z monoterapią, przekraczającą próg, który agencja zwykle uznaje za dopuszczalny.</p>
SMC 2020	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>Pembrolizumab (Keytruda) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>Wskazanie objęte przeglądem: <b>w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią platyną i fluorouracylem</b>, w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieresekcyjnego nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję liganda programowanej śmierci komórki-1 (PD-L1) z łącznym wynikiem pozytywnym (CPS)≥1.</p> <p>Pembrolizumab został zaakceptowany przez SMC do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat.</p> <p>Całkowite przeżycie było dłuższe u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z przeciwciałem monoklonalnym plus chemioterapią w badaniu III fazy u pacjentów z nieleczonym, z nieuleczalnym miejscowo, nawrotowym lub przerzutowym HNSCC z PD-L1 CPS≥1.</p>
CADTH 2020	<p><b>Pozytywna warunkowo</b></p> <p>pERC warunkowo rekomenduje refundację pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii przerzutowego lub nieresekcyjnego nawrotowego HNSCC <b>w monoterapii</b> u pacjentów, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1, <b>lub w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-FU</b> niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jeżeli będą spełnione następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> <li>- możliwość realizacji po uwzględnieniu wpływu na budżet</li> </ul> <p>Leczenie pembrolizumabem należy kontynuować do czasu potwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności do maksymalnie 35 cykli (około 2 lata), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>pERC wydał tę rekomendację, ponieważ był przekonany, że w porównaniu z cetuximabem w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-FU, istnieje korzyść kliniczna netto z monoterapii pembrolizumabem u pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym nawrotowym HNSCC, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1 lub w skojarzeniu z chemioterapią niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, w oparciu o statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia całkowitego (OS), akceptowalny profil toksyczności oraz potrzebę poprawy opcji leczenia. Ponadto pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wydaje się utrzymywać jakość życia (QoL) w porównaniu z cetuximabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę i 5-FU.</p> <p>Komitet zauważył ponadto, że cetuximab w skojarzeniu z chemioterapią nie jest dostępny dla większości kanadyjskich pacjentów. pERC zgodził się z CGP, że uzasadnione byłoby uogólnienie efektu leczenia pembrolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią z badania KEYNOTE-048 na pacjentów otrzymujących standardową opiekę z pierwszą linią podwójnej chemioterapii platynowej.</p> <p>pERC przyznał, że HNSCC ma duży negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. pERC stwierdził, że monoterapia pembrolizumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią jest zgodna z następującymi wartościami dla pacjentów: poprawia OS, ma możliwe do opanowania działania toksyczne, wydaje się utrzymywać QoL i stanowi dodatkową opcję leczenia.</p> <p>pERC stwierdził, że pembrolizumab, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią platyną plus 5-FU, nie jest opłacalny przy przedstawionej cenie w porównaniu z platyną plus 5-FU. Jest to w dużej mierze spowodowane wysokim kosztem pembrolizumabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Przeprowadzona przez CADTH ponowna analiza wpływu na budżet przeprowadzonej przez sponsora sugeruje, że wpływ wprowadzenia pembrolizumabu na rynek na budżet jest znaczny i niedoszacowany.</p>
G-BA 2020	<p><b>Pozytywne</b></p> <p>Nowe wskazanie terapeutyczne (zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu z dnia 14.11.2019): KEYTRUDA, jako <b>monoterapia lub w skojarzeniu z platyną i 5-fluorouracylem (5-FU)</b> jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego lub nieresekcyjnego, nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi. raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u dorosłych, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1.</p>
<b>Negatywne</b>	
PBAC 2020	<p><b>Negatywna</b></p> <p>PBAC podjął decyzję o nierekomendowaniu włączenia pembrolizumabu do leczenia pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego (R/M) raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC) u pacjentów z PD-L1 CPS ≥1.</p> <p>PBAC uznał, że pembrolizumab + chemioterapia (ale nie monoterapia pembrolizumabem) wykazuje kliniczną przewagę nad samą chemioterapią w pierwszej linii pod względem przeżycia całkowitego. Jednakże skala korzyści klinicznej w porównaniu z obecnym standardem leczenia, który obejmuje niwolumab w drugiej linii, była niepewna, a dowody na poparcie kryterium kwalifikacji opartego na PD-L1 nie były przekonujące. PBAC uznał, że istnieje szereg założeń dotyczących modelowania, które spowodowały, że inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej jest niepewny i znacznie niedoszacowany.</p>
<b>Inne</b>	
PHARMAC 2020	Ocena w toku ( <a href="https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000AHK7u/p001559">https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P00000AHK7u/p001559</a> )
AWMSG 2019	Produkt leczniczy wykluczony z oceny ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE (NICE appraisal TA661: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda/</a> )

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2021, znak PLR.4500.1610.2020.16.PBO (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021, 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. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”

Lek byłby wydawany pacjentom bezpłatnie. Podmiot wnioskuję o włączenie leku Keytruda do istniejącej grupy limitowej zawierającej wyłącznie pembrolizumab (1143.0, Pembrolizumab).

Wnioskodawca zaproponował mechanizm RSS.

### Problem zdrowotny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: (jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa.

Nowotwory narządów głowy i szyi z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) nowotwory nabłonkowe głowy i szyi określane są następującymi kodami: ICD-10 C01 (nowotwór złośliwy nasady języka), C02 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka), C03 (nowotwór złośliwy dziąsła), C04 (nowotwór złośliwy dna jamy ustnej), C05 (nowotwór złośliwy podniebienia), C06 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej), C09 (nowotwór złośliwy migdałka), C10 (nowotwór złośliwy części ustnej gardła), C12 (nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego), C13 (nowotwór złośliwy części kraniowej gardła), C14 (nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła), C32 (nowotwór złośliwy krtani).

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Naturalny przebieg kliniczny i rokowanie w wymienionych nowotworach mogą się różnić w zależności od umiejscowienia, ale podobieństwa diagnostyczne i terapeutyczne powodują ich ujmowanie w jednej grupie. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe (oddychanie, odżywianie i mowę), a niekiedy mogą upośledzać wzrok, słuch, węch, smak i inne funkcje układu nerwowego. Zniekształcenia i ubytki czynnościowe powodowane chorobą oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne.

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10–20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%).

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wyniosły około 70%.

Typowe raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi cechuje wzrost miejscowy, częste przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych i względnie rzadkie przerzuty odległe. Są one umiarkowanie wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

W ostatnich latach wykazano, że pewną grupę raków płaskonabłonkowych o odmiennym przebiegu, głównie lokalizujących się w zakresie ustnej części gardła, cechuje związek przyczynowo-skutkowy z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Raki tego typu, często występujące w młodszych grupach wiekowych, cechuje inny zbiór zaburzeń genowych, zazwyczaj bardziej nietypowe komórki, wczesne przerzuty do węzłów chłonnych szyi, ale także wyższa podatność na napromienianie i chemioterapię oraz ogólnie lepsze rokowanie.

Kolejnymi nowotworami nabłonkowymi występującymi w zakresie narządów głowy i szyi są raki gruczołowe. Powstają one z nabłonka gruczołowego przewodów dużych i małych gruczołów ślinowych. Ogólnie, cechuje je wzrost miejscowy, rzadkie występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast w niektórych podtypach tkankowych stosunkowo często pojawiają się przerzuty odległe. Raki gruczołowe narządów głowy i szyi są mało wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał: etuksymab (Erbix) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu oraz chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu, co Agencja uznała za zasadny wybór.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- związki platyny (cisplatyny i karboplatyny) i fluoracylu w ramach katalogu C (chemioterapia):
  - 1) we wszystkich wnioskowanych wskazaniach określonych kodami ICD-10, tj: (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) dla cisplatyny
  - 2) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 dla karboplatyny
  - 3) we wszystkich wnioskowanych wskazaniach określonych kodami ICD-10, tj: (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32) dla fluoracylu
- cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, w ramach programu lekowego B.52 B. Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi w zakresie wskazań: ICD-10 C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące pembrolizumab w monoterapii oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (KEYNOTE-048) i 1 badanie wykorzystane na użytek porównania pośredniego porównujące cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z chemioterapią (EXTREME).

### **Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)**

#### Przeżycie całkowite (OS)

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 0,74 (0,61; 0,90), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu o 26% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią. Natomiast w przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 0,65 (0,53; 0,80), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią (p=0,0001).

### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, w przypadku drugiej okresowej analizy (ang. second interim analysis), która jednocześnie stanowiła analizę końcową dla przeżycia wolnego od progresji, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii oraz grupą cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią: wartość HR (95% CI) równa 1,16 (0,96; 1,39) oraz wynik na granicy istotności statystycznej pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupą cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią na korzyść grupy pembrolizumabu: wartość HR (95% CI) równa 0,82 (0,67; 1,00), co oznacza redukcję ryzyka po stronie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią o 18% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią.

### Przeżycie wolne od progresji w drugiej linii (PFS2)

W toku analizy dodatkowo zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Harrington 2020, w którym analizowano przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii terapii po uprzedniej terapii pembrolizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią vs schemat badania EXTREME (tj. po badaniu KEYNOTE-048).

Spośród 882 leczonych pacjentów (301 pembrolizumab [P]; 281 pembrolizumab + chemioterapia [P + Ch]; 300 cetuksymab [C]), 422 (P: 148 [49,2%]; P + Ch: 115 [40,9%]; C: 159 [53,0%]) otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową po 1. linii, najczęściej C (P: 135 [44,9%]; P + Ch: 88 [31,3%]; C: 102 [34,0%]); inhibitor EGFR (P: 59 [19,6%]; P + Ch: 37 [13,2%]; C: 19 [6,3%]); i inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (P: 6 [2,0%]; P + Ch: 12 [4,3%]; C: 50 [16,7%]); pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj kolejnej terapii.

Dane wskazują, że korzyść pod względem wydłużenia PFS jest utrzymana także w przypadku kolejnej linii leczenia po zastosowaniu pembrolizumabu (w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią) stosowanego w ramach leczenia pierwszej linii.

### Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy, odnotowano znacznie dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (23,4 m-ca po stronie pembrolizumabu i 4,5 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, co oznacza medianę czasu trwania odpowiedzi dłuższą o 18,9 m-ca po stronie pembrolizumabu). Natomiast pod względem czasu trwania odpowiedzi ocenianego w ramach końcowej analizy z uwzględnieniem grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, odnotowano dłuższe mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (6,7 m-ca po stronie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,3 m-ca po stronie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią – mediana czasu trwania odpowiedzi po stronie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dłuższa o 2,4 m-ca). Nie przeprowadzono analizy statystycznej.

### Czas trwania odpowiedzi (odsetek pacjentów)

W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 12. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 11-krotnie większa niż w grupie komparatora. W zakresie odsetka pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź w 24. miesiącu, odnotowano istotną statycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią) na korzyść grupy pembrolizumabu, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa utrzymania odpowiedzi w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest ponad 6,5-krotnie większa niż w grupie komparatora.

### Przeżycie całkowite (odsetek pacjentów)

W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 12. miesiącu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami (tj. pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotne statycznie różnice na korzyść grupy pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu jest niemal 2-krotnie większa niż w grupie komparatora. W przypadku analizy obejmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, w zakresie odsetka pacjentów osiągających

przeżycie całkowite w 12. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 12. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 1,5-krotnie większa niż w grupie komparatora. W zakresie odsetka pacjentów osiągających przeżycie całkowite w 24. miesiącu, odnotowano istotną statystycznie korzyść w przypadku grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje, iż szansa na przeżycie w 24. miesiącu w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest ponad 2-krotnie większa niż w grupie komparatora.

#### Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, w przypadku analizy końcowej (ang. *final analysis*), odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do pembrolizumabu w monoterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

#### Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR)

Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie.

#### Odsetek częściowych odpowiedzi (PR)

Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie mniej częściowych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

#### Odsetek stabilizacji choroby (SD)

Pod względem odsetka przypadków stabilizacji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka częściowych odpowiedzi, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

#### Odsetek progresji choroby (PD)

Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano istotnie statystycznie więcej przypadków progresji choroby w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka przypadków progresji choroby, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD).

#### Jakość życia

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w



skojarzeniu z chemioterapią, wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### ***Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)***

#### Przeżycie całkowite (OS)

Pod względem przeżycia całkowitego, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,59 (0,44; 0,79), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 41% względem chemioterapii. W przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,52 (0,39; 0,70), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 48% względem chemioterapii.

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,63 (0,47; 0,84), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 37% względem chemioterapii. Pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby, odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii: wartość HR (95% CI) wynosi 0,44 (0,33; 0,60), wskazująca na redukcję ryzyka zgonu o 56% względem chemioterapii.

#### Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w monoterapii w odniesieniu do grupy chemioterapii, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, porównanie pośrednie metodą Buchera, mające na celu zestawienie wyników dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy samej chemioterapii, wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Wynik przedstawiony jako iloraz szans wskazuje na ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii.

#### Jakość życia

Pod względem wyników kwestionariusza EORTC OLQ-C30 (sumaryczny wynik dla punktów 29 i 30) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią) a cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią; ze względu na brak adekwatnych danych w badaniu EXTREME, porównanie pośrednie z chemioterapią nie było możliwe.

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną pembrolizumabu

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### ***Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)***

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (27,7%) i niedokrwistość (20,7%); najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zmęczenie (27,7%) i niedoczynność tarczycy (18,3%).

Pembrolizumab stosowany w monoterapii wiązał się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy (18,3%) niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (6,3%), natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia 20 zdarzeń niepożądanych.

Niedokrwistość (58,3%) i nudności (51,1%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią i cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 46,7% i 51,2%)

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem niedokrwistości (58,3%), niedoczynności tarczycy (15,9%) i kaszlu (19,2%) niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio: 46,7%, 6,3% oraz 12,9%), podczas gdy ryzyko hipokaliemii (18,5%), hipomagnezemii (40,4%), wysypki

(38,7%) i trądzikopodobnego zapalenia skóry (28,9%) było większe w przypadku cetuksymabu z chemioterapią niż w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio: 11,6%, 15,9%, 10,5% i 0,4%).

### **Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)**

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono porównania pośredniego.

W badaniu KEYNOTE-048, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-5, były w ramieniu "pembrolizumab w monoterapii": niedokrwistość (4,7%), w ramieniu "cetuksymab+chemioterapia": neutropenia (21,3%) i niedokrwistość (17,1%), w ramieniu "pembrolizumab + chemioterapia": neutropenia (17,8%) i niedokrwistość (25,4%), w ramieniu "cetuksymab+chemioterapia": neutropenia (21,3%) i niedokrwistość (17,1%).

W badaniu EXTREME, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były w ramieniu "cetuksymab+chemioterapia: neutropenia (22,4%), niedokrwistość (13,2%) i trombocytopenia (11,0%), w ramieniu "chemioterapia": neutropenia (23,3%), niedokrwistość (19,1%) i trombocytopenia (11,2%).

Zgodnie z ChPL Keytruda działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) podczas leczenia pembrolizumabem w monoterapii były: 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. Natomiast działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią były: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, łysienie, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

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

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności oraz analizę kosztów-efektywności. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta ze względu na „znikome wydatki” ponoszone przez pacjenta), w dożywotnym horyzoncie czasowym (reprezentowany przez horyzont 20-letni).

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że stosowanie pembrolizumabu zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej jest [redacted] od leczenia cetuksymabem z chemioterapią lub samą chemioterapią [redacted]. Oszacowane w analizie podstawowej ICUR na poszczególnych porównaniach wyniosły [redacted].

- Pembrolizumab vs cetuksymab + platyna + 5-FU: [redacted]
- Pembrolizumab vs platyna + 5-FU: [redacted]
- Pembrolizumab + platyna + 5-FU vs cetuksymab + platyna + 5-FU: [redacted]
- Pembrolizumab + platyna + 5-FU vs platyna + 5-FU: [redacted].

Wartości obliczonych ICUR [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, tj. 155 514 zł/QALY [redacted].

W związku z brakiem wykazania wyższości technologii ocenianej nad refundowanymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu dla wskazań, dla których jako komparator przyjęto chemioterapię opartą na związkach platyny + 5-FU, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca nie wykonał analizy progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana przez Agencję wartość urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Keytruda przy której koszt jego stosowania w przypadku monoterapii pembrolizumabem nie jest wyższy od kosztu stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny wynosi [redacted].

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie zgłoszono uwag do zapisów programu lekowego.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (2 bezwarunkowe: HAS 2020 i G-BA 2020 oraz 4 warunkowe: NCPE 2021, NICE 2020, SMC 2020 i CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść terapeutyczną ze stosowania leku (poprawa OS) oraz jego uwzględnienie jako kolejnej opcji leczenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieakceptowalną efektywność kosztową oraz niepewności dotyczące modelu ekonomicznego.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]	TAK	
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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).</p>	TAK	-
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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).</p>	TAK	-
[Redacted]	TAK	-
[Redacted]	NIE	W opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, stąd analitycy Agencji dokonali kumulacji wartości CUR dla wnioskowanej technologii.
[Redacted]	NIE	W opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, stąd analitycy Agencji dokonali kumulacji wartości CUR dla refundowanego komparatora.
[Redacted]	NIE	W opinii Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, stąd analitycy Agencji dokonali kumulacji ceny stosownie do wskazanych zapisów
[Redacted]	TAK	[Redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	TAK	[REDACTED]
[REDACTED]	TAK	-
[REDACTED]	TAK	-
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w APD powołano się na źródła, dla których nie podano pełnych referencji w bibliografii, tj.: [Burtness 2019], [OPPNGiS], [WHO 2014], [WHO-DALY], [AOTMiT 2016], [EMA 2012] i [FDA 2007].</p> <p>W AKL zidentyfikowano dane lub założenie pochodzące z opublikowanego źródła, dla którego nie podano danych bibliograficznych. Nie podano źródeł dotyczących komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Ponadto dla źródeł: [Moher 2007], [EMA 2012], [adrreports.eu] oraz [vigiaccess.org] nie podano pełnych referencji w bibliografii.</p> <p>W AWB zamieszczono cytowania dla dokumentów w stopniu szczegółowości uniemożliwiającej ich jednoznaczną identyfikację, tj. [AE Keytruda] oraz [AEK Keytruda]. W AE dla pozycji bibliograficznej [GUS 2019] podano nie działający link. Ponadto, w bibliografii AE brak jest referencji dla pozycji [Grizzle 1965], [AWA Opdivo] oraz [NICE 2017].</p>	TAK	-
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w AKL, APD, AE i AWB powołano się na konsultacje z ekspertami klinicznymi, bez podania ich danych osobowych.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca poinformował, że w związku z obowiązywaniem ustawy RODO, zdecydował o nieudzielaniu informacji o danych osobowych ekspertów klinicznych, których opinie zostały wykorzystane w dokumentacji refundacyjnej.</p> <p>Nieujawnienie danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano w analizach wpływa na wiarygodność wyników analiz. Opinie ekspertów posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Burtneś 2019** Burtneś B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngampha boon 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.
- Ghanizada 2019** Ghanizada M, Jakobsen KK, Grønhoj C, von Buchwald C. The effects of checkpoint inhibition on head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol*. 2019 Mar;90:67-73. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.018. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30846179.
- Lau 2020** Lau A, Yang WF, Li KY, Su YX. Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:102984. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102984. Epub 2020 May 30. PMID: 32569853.
- Mesía 2010** Mesía R, Rivera F, Kaweckí A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Cupissol D, De raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord J-P, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology* (2010) 21:10 (1967-1973). Date of Publication: October 2010.
- Ngamphaiboon 2019** Ngamphaiboon N, Tanaka K, Hong R-L, Wan Ishak WZ, Yen C-J, Sriuranpong V, Takahashi S, Srimuninnimit V, Yeh S-P, Oridate N et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: asia vs non-Asia subgroup analysis. *Annals of oncology*; 2019; 30; ix97.
- Rischin 2020** Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, Psyri A, Baste N, Neupane PC, Bratland Å, Fueeder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Lin J, Gumuscu B, Swaby RF, Burtneś B. Pembrolizumab (P) or P + chemotherapy (C) versus EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Analysis of KEYNOTE-048 by disease state. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15\_suppl, 6530-6530.
- Rivera 2009** Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Oct;9(10):1421-8. doi: 10.1586/era.09.113. PMID: 19828002.
- Tahara 2019** Tahara M, Hong R-L, Wan Ishak WZ, Yen C-J, Sriuranpong V, Takahashi S, Srimuninnimit V, Yeh S-P, Oridate N, Yang M-H et al. Phase III KEYNOTE-048 study of first-line (1L) pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): asia vs non-Asia subgroup (subgrp) analysis. *Annals of oncology*; 2019; 30; v461.
- Vermorken 2008** Vermorken JB, Mesía R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27. doi: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2020** Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W, Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSeESMOeESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*. 2020 October 23; vol. 31, issue 11, <https://www.esmo.org/guidelines/head-and-neck-cancers/squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck> (dostęp: 17.05.2021).
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 3.2021, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (dostęp: 17.05.2021).
- PTOK 2013** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., aktualizacja: 07.08.2014, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOk\\_tom1\\_01\\_Nowotwory\\_nablonkowe\\_glowy\\_i\\_szwy\\_20140807.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szwy_20140807.pdf) (dostęp: 14.05.2021 r.)

### Rekomendacje finansowe

- CADTH 2020** Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma pERC Meeting: November 19, 2020; Early Conversion: December 22, 2020 [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC\\_FnRec\\_EC22Dec2020\\_fin\\_al.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_fin_al.pdf) (dostęp: 09.06.2021)
- G-BA 2020** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) Vom 14. Mai 2020. BANz AT 19.06.2020 B4. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/513/#beschluesse> (dostęp: 09.06.2021)  
Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Monotherapie) Vom 14. Mai 2020. BANz AT 22.06.2020 B6 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/512/#beschluesse> (dostęp: 09.06.2021)



<b>HAS 2020</b>	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 3 JUNE 2020. Pembrolizumab: KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion, KEYTRUDA 25 mg/ml concentrate for solution for infusion. New indication. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/keytruda_summary_ct18257_18289.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/keytruda_summary_ct18257_18289.pdf</a> (dostęp: 09.06.2021)
<b>NCPE 2020</b>	Pembrolizumab (Keytruda®) for head and neck squamous cell carcinoma. HTA ID: 19051. <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/05/Technical-Summary-19051-Pembrolizumab-3.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2021/05/Technical-Summary-19051-Pembrolizumab-3.pdf</a> (dostęp: 09.06.2021)
<b>NICE 2020</b>	Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA661] Published: 25 November 2020 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501">https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501</a> (dostęp: 09.06.2021)
<b>PBAC 2020</b>	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting. PEMBROLIZUMAB Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, Keytruda®. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/pembrolizumab-psd-nov-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/pembrolizumab-psd-nov-2020.pdf</a> (dostęp: 09.06.2021)
<b>SMC 2020</b>	Advice SMC2257. Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5369/pembrolizumab-keytruda-hnscf-final-august-2020docx-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5369/pembrolizumab-keytruda-hnscf-final-august-2020docx-for-website.pdf</a> (dostęp: 09.06.2021)

#### Pozostałe publikacje

<b>Ara 2010</b>	Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010; 13(5): 509-518.
<b>AWA Erbitux</b>	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (ICD-10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C14)”. Analiza Weryfikacyjna nr: OT.4331.43.2018. Data ukończenia: 26 luty 2019 r.
<b>ChPL Keytruda</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (04.2021), <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf</a> (dostęp: 14.05.2021 r.)
<b>Decyzja KE 1</b>	DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 17.7.2015 przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "KEYTRUDA - pembrolizumab" <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/dec_132284_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/dec_132284_pl.pdf</a> (dostęp: 14.05.2021 r.)
<b>Decyzja KE 2</b>	DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 8.5.2018 r. w sprawie przeniesienia pozwolenia na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "KEYTRUDA - pembrolizumab", przyznanego decyzją C(2015)5144(final) <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140991/dec_140991_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140991/dec_140991_pl.pdf</a> (dostęp: 14.05.2021 r.)
<b>EMA rejestracja</b>	Keytruda - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration. Informacje na temat bezpieczeństwa. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s009lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s009lbl.pdf</a> , (dostęp: 14.05.2021 r.)
<b>GABI 2017a</b>	Generics and Biosimilar Initiative. Overview of the patent expiry of (non-)tyrosine kinase inhibitors approved for clinical use in the EU and the US. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2017;6(2):89-96. <a href="http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inh-bitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html">http://gabi-journal.net/overview-of-the-patent-expiry-of-non-tyrosine-kinase-inh-bitors-approved-for-clinical-use-in-the-eu-and-usa.html</a> , dostęp: 2020.12.04
<b>GABI 2017b</b>	Generics and Biosimilar Initiative. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update. <a href="http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html">http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html</a> , dostęp: 2020.12.04
<b>Klasyfikacja ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych): <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory narządów głowy i szyi, <a href="http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/">http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>Lang 2020</b>	Lang Y, Dong D, Wu B. Pembrolizumab vs the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. Clin Drug Investig. 2020 Oct 23.
<b>MHRA</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Informacje na temat bezpieczeństwa. <a href="https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection">https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection</a> , (dostęp: 14.05.2021 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r., <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>onkologia.mp.pl</b>	<a href="http://onkologia.mp.pl/leczenie/84482.leczenie-systemowe">http://onkologia.mp.pl/leczenie/84482.leczenie-systemowe</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>Program lekowy B.52</b>	Program lekowy – leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne">https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne</a> (dostęp: 17.05.2021).
<b>TA473</b>	NICE. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. 2017, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/history">https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/history</a> (dostęp: 10.06.2021)

<b>TA661</b>	Pembrolizumab for untreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [ID1140] ERG Report <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8948996605">https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8948996605</a> (dostęp: 02.06.2021)
<b>Zarządzenie nr 162/2020/DGL</b>	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl.7246.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl.7246.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 180/2019/DGL</b>	Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2020 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednolicony.7219.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednolicony.7219.html</a> (dostęp: 06.05.2021) Zarządzenie Nr 180/2019/DGL - tekst ujednoczony z dnia 06-11-2020, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednolicony.7256.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednolicony.7256.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 196/2020/DGL</b>	Zarządzenie Nr 196/2020/DGL z dnia 11-12-2020, zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl.7273.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962020dgl.7273.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ z dnia 28.02.2020 roku, zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz.7136.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz.7136.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz.6798.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz.6798.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 93/2020/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 93/2020/DSOZ z dnia 26.06.2020, zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-932020dsoz.7196.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-932020dsoz.7196.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ z dnia 02.07.2020, zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz.7200.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz.7200.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672019dsoz.7081.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672019dsoz.7081.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ</b>	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz.7104.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1822019dsoz.7104.html</a> (dostęp: 06.05.2021)
<b>Zhou 2020</b>	Zhou K, Li Y, Liao W, Zhang M, Bai L, Li Q. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: A cost-effectiveness analysis from Chinese perspective. Oral Oncol. 2020 Aug;107:104754.



<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------