



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.7.2022

Data ukończenia: 13.04.2022 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. w 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 r. poz. 2176, z późn. zm.) 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, z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. 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.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 r. poz. 2176, z późn. zm.) 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, z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AC	rak gruczołowy
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BGGT	Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
CRT	chemioradioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMR	endoskopowa mukozektomia
ESCC	ślazonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>)
ESD	endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	ultrasonografia endoskopowa
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FDG-PET	pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy 18F
FLOT	fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OGJ	połączenie przelykowo-żołądkowe
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1)
PD-L1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PEM	pembrolizumab
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)

RT	radioterapia
SCC	rak płaskonabłonkowy
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Cena analizy ekonomicznej.....	42
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	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.1.1.	CUA.....	48
5.2.1.2.	CEA.....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	49
5.2.3.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Kluczowe informacje i wnioski	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	84
14.	Źródła.....	85
15.	Załączniki.....	87
15.1.	Analizy HTA.....	87
15.2.	Wykaz produktów leczniczych	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17-02-2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3882.2021.11.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, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml,
kod EAN: 05901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.02.2022 r. znak PLR.4500.3882.2021.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 17.02.2022 r.), 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 2022 r. poz. 463) w przedmiocie:

- **Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126**

w ramach programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2022 r., znak PLR.4500.3882.2021.11.PBO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak OT.4231.7.2022.ML.15 z dnia 17.03.2022 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakeraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 22.03.2022);
- [REDAKTOR] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakeraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 23.03.2022);
- [REDAKTOR] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakeraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 21.03.2022);
- [REDAKTOR] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolakeraka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda z dn. 28.03.2022 r. zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.7.2022.ML.15.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inh bityry PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”
Dawkowanie	Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem. Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. (...) Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.
Droga podania	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. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T 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. Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inh bityry PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.07.2015, EMA
---	-----------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują 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 karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z $TPS \geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów 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 (...). 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 cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (...).</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (...). Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z $TPS \geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (...).</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (...). Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (...). Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (...).</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> <p><u>Rak przełyku</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (...).</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast był oceniany w innych wskazaniach:

- w ramach wniosku o objęcie refundacją:
 - w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” – zlecenie 62/2021¹ w BIP AOTMiT. Proces zakończył się wówczas pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości (stanowisko 77/2021) i pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (rekomendacja 77/2021);
 - w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” – zlecenie 159/2020² w BIP AOTMiT. Wydane zostało pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 69/2020) i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji (rekomendacja 69/2020) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
 - w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” – zlecenie 275/2019³ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości dla części wskazania (stanowisko 7/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji dla części wskazania (rekomendacja 7/2020) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
 - w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – zlecenie 131/2019⁴ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 76/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 73/2019) dla części wskazania;
 - w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe) – zlecenie 121/2019⁵ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 66/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 66/2019) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
 - w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68) – zlecenie 111/2019⁶ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 62/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 60/2019) pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových we wskazaniach:
 - mięsak wątroby (ICD-10: C49): Halaven (erybulina) w skojarzeniu z Keytruda (pembrolizumab) – zlecenie 330/2020⁷ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 14/2021) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 8/2021);
 - rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny – zlecenie 276/2020⁸ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 318/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 159/2020);

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7361-62-2021-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6853-159-2020-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6432-275-2019-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6127-131-2019-zlc>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6104-121-2019-zlc>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7208-330-2020-zlc>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7096-276-2020-zlc>

- oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) – zlecenie 271/2020⁹ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 312/2020) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 154/2020);
- rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby (zlecenie 258/2020¹⁰ w BIP AOTMiT). Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 299/2020) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 150/2020);
- rak trzustki (ICD-10 C25.9) – zlecenie 244/2020¹¹ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 279/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 136/2020);
- rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) – zlecenie 204/2020¹² w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 251/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 123/2020);
- gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia – zlecenie 131/2020¹³ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 157/2020) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 77/2020);
- pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) – zlecenie 115/2020¹⁴ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 140/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 65/2020);
- rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia – zlecenie 93/2020¹⁵ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 124/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 55/2020);
- rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) – zlecenie 311/2019¹⁶ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 9/2020) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 77/2020);
- wieloogniskowy mięsak naczyń kości (ICD-10: C41) – zlecenie 3/2020¹⁷ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 21/2020) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 10/2020);
- rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) – zlecenie 256/2019¹⁸ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 360/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 95/2019);
- nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) – zlecenie 230/2019¹⁹ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 333/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 90/2019);

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7083-271-2020-zlc>

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7057-258-2020-zlc>

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7029-244-2020-zlc>

¹² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6949-204-2020-zlc>

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6790-131-2020-zlc>

¹⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6757-115-2020-zlc>

¹⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6709-93-2020-zlc>

¹⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6520-311-2019-zlc>

¹⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6512-3-2020-zlc>

¹⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6394-256-2019-zlc>

¹⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6338-230-2019-zlc>

- glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) – zlecenie 229/2019²⁰ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 334/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 91/2019);
- leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) – zlecenie 32/2019²¹ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 62/2019) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 20/2019);
- nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8) – zlecenie 49/2018²² w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 62/2018) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 12/2018);
- rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10 C43.9) – zlecenie 147/2017²³ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 377/2017) i negatywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 5/2017).

Z kolei we wskazaniu zbliżonym do ocenianego w niniejszej AWA, oceniano w AOTMiT wymienione poniżej produkty lecznicze:

- Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15) – zlecenie 167/2021²⁴ w BIP AOTMiT. Proces zakończył się pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości (stanowisko 13/2022) i negatywną rekomendacją Prezesa Agencji (rekomendacja 12/2022), pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15 Nowotwór złośliwy przełyku, C16 Nowotwór złośliwy żołądka, C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej)” – zlecenie 4/2015²⁵ w BIP AOTMiT. Proces zakończono wydaniem negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 28/2015) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 19/2015);
- Karboplatyna (ocena zasadności finansowania) w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych kodami ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku – zlecenie 266/2014²⁶ w BIP AOTMiT. Proces zakończył się wydaniem pozytywnej opinii Rady Przejrzystości (stanowisko 360/2014);
- produkty lecznicze zawierające substancję czynną paclitaxelum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum TEVA, Sindaxel, (Paclitaxelum) we wskazaniach: zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej (ICD-10: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku) oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej (ICD-10: C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.5 Dolna trzecia część przełyku) – ocena zasadności finansowania (zlecenie 261/2014²⁷ w BIP AOTMiT). Proces zakończył się wydaniem pozytywnej opinii Rady Przejrzystości (stanowisko 339/2014);
- Nexavar (sorafenibum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: program lekowy: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GST) (ICD-10 C15 Nowotwór złośliwy przełyku, C16 Nowotwór złośliwy żołądka, C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy, C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej

²⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6336-229-2019-zlc>

²¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5917-32-2019-zlc>

²² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5444-49-2018-zlc>

²³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5189-147-2017-zlc>

²⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7588-167-2021-zlc>

²⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3822-004-2015-zlc>

²⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3661>

²⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3627>

i otrzewnej)" – ocena zasadności finansowania (zlecenie 225/2014²⁸ w BIP AOTMiT). Proces zakończył się pozytywną opinią Rady Przejrzystości (stanowisko 287/2014);

- paklitaksel we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15 Nowotwór złośliwy przełyku w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych – zlecenie 166/2014²⁹ w BIP AOTMiT. Proces zakończył się wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 222/2014) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 173/2014).

W 2018 r. w AOTMiT przygotowano także opracowanie dotyczące oceny wpływu wprowadzenia zmian w dotychczasowym dawkowaniu leków Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) na wnioskowanie z analiz HTA dla tych leków (zlecenie 194/2018³⁰ w BIP AOTMiT) – Rada Przejrzystości podtrzymała swoje wcześniejsze stanowiska dotyczące refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) oraz Opdivo (niwolumab) w opiniowanych wskazaniach (stanowisko 325/2018).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]

²⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3393>

²⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3112>

³⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5751-194-2018-zlc>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” Leczenie pierwszego rzutu pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane brzmi następująco: Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Wskazanie wnioskowane natomiast zostało zawężone względem wskazania zarejestrowanego do populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego **typu I wg klasyfikacji Siewerta** u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0, Pembrolizumab.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku; **C16.0** – rak połączenia przełykowo-żołądkowego (rozpoznanie ujęte w ramach rozpoznania: Nowotwór złośliwy żołądka – Wpust)³¹

Definicja

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. Stany przedrakowe:

- > 8-krotne zwiększenie ryzyka raka płaskonabłonkowego przełyku – oparzenie przełyku substancjami żrącymi, zespół Howela-Evansa (hiperkeratoza dłoniowo-podeszwowa i rak przełyku), zespół Plummera i Vinsona (niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącą dysfagią z powodu skurczu przełyku w okolicy zapierściennej);
- achalazja zwiększa ryzyko ~30-krotnie.

Źródło: Mokrowiecka 2021, Szczelik 2021 (przytoczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

Rak połączenia przełykowo-żołądkowego, w tym wpustu [żołądka], powstaje najczęściej na podłożu wieloletniego refluksu żołądkowo-przełykowego. (...) Zgodnie z klasyfikacją Siewerta raków połączenia przełykowo-żołądkowego raka wpustu rozpoznaje się, gdy środek guza znajduje się między 1 cm powyżej a 2 cm poniżej górnej granicy fałdów żołądkowych.

Źródło: MP Interna 2021

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania endoskopowego i oceny histologicznej wycinków pobranych ze zmiany. Do ustalenia sposobu leczenia konieczne jest określenie stopnia zaawansowania choroby, w czym pomocna jest EUS (ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku), bronchoskopia (ustalenie obecności naciekania tchawicy lub oskrzeli) i TK lub PET-TK (ocena miejscowego zaawansowania i przerzutów wg klasyfikacji TNM).

Źródło: Mokrowiecka 2021

Klasyfikacja

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny: rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku.

Źródło: PTOK 2015 (przytoczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

Nowotwory złośliwe:

- rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak (90%)

³¹ C16 Nowotwór złośliwy żołądka

C16.0 Wpust (ujście wpustowe, połączenie przełykowo-wpustowe, **połączenie przełykowo-żołądkowe**, przełyk i żołądek)

- inne – mięsaki, rakowiak i chłoniaki (rzadko)

Nowotwory niezłośliwe – występują bardzo rzadko (<6%):

- nabłonkowe (brodawczaki, gruczolaki)
- mezenchymalne (mięśniaki, włókniaki, naczyniaki)
- pochodzące z tkanki nerwowej (nerwiaki, nerwiako-włókniaki)

Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

Źródło: OT.4231.60.2021 Opvivo

Klasyfikacja Siewerta-Stein dzieli gruczolakoraki połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. esophagogastric junction, EGJ) na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1-5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczolowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej EGJ, oraz typ III, tj. raki gruczolowe podwustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej EGJ).

Źródło: Siewert 1996

Obraz kliniczny

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż. Zazwyczaj choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia (ok 75%), utrata masy ciała (ok 60%) i odynofagia (ok 20%), rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. Z czasem dochodzi do niedożywienia i wyniszczenia. W stadium zaawansowanym można stwierdzić powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie w okolicy nadobojczykowej lewej (węzeł Virchowa), powiększenie wątroby oraz objawy zajęcia opłucnej. U 25% chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku mogą współistnieć ogniska dysplazji lub raka in situ albo raka naciekającego krtani i/lub oskrzela.

Źródło: Mokrowiecka 2021, Szczeklik 2021 (przyczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

Epidemiologia

Rak przełyku stanowi ok. 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest siódmym co do częstości występowania nowotworem na świecie oraz stanowi szóstą przyczynę zgonów spośród nowotworów zarówno u kobiet i mężczyzn.

Źródło: KRN, Bray 2020 (przyczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

W Polsce rejestruje się rocznie około 1 450 przypadków raka przełyku (zapadalność 3,7/100 000/rok) Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego w ostatnim okresie pozostaje na stałym poziomie, natomiast zachorowalność na gruczolakoraka przełyku szybko się zwiększa.

Źródło: Szczeklik 2021 (przyczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

W 2019 roku w Polsce, rak przełyku stanowił 15. co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn, a 32. u kobiet, ponadto stanowił 11. przyczynę zgonów spośród nowotworów u mężczyzn, a u kobiet: 24.

Zapadalność

W 2018 roku, w Polsce na raka przełyku (ICD-10: C15) zachorowało 1 468 osób (1 161 mężczyzn i 307 kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności (standardowej populacji świata – ASW, tzw. Segi standard), w 2019 r. wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności standardowej populacji Europy z 2013 roku (ESP 2013, rekomendowany przez Eurostat) wyniósł odpowiednio: 6,9/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Śmiertelność

Śmiertelność z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) w 2018 roku w Polsce wyniosła łącznie 1 638 (tj. 1 292 zgonów wśród mężczyzn i 346 zgonów wśród kobiet). W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród

mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 u mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł odpowiednio: 8,2/100 000 u mężczyzn i 1,6/100 000 u kobiet.

Źródło: KRN 2021, KRN 2020 (przytoczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

Rokowanie

W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%. Do możliwych powikłań należą: przetoka do dróg oddechowych, objawiająca się kaszlem z obfitym odkrztuszaniem ropnej (lub pokarmowej) treści i gorączką; zapalenie płuc (wskutek zalegania treści pokarmowej w drogach oddechowych).

Źródło: Mokrowiecka 2021 (przytoczone za OT.4231.60.2021 Opvivo)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami)³² i/lub z rozpoznaniem ICD-10: C16.0³³, w latach 2018-2021 (do czerwca 2021) w oparciu o dane NFZ.

Tabela 5. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C15 (wraz z kodami rozszerzającymi) oraz z rozpoznaniem ICD-10: C16.0, dane NFZ)

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	2018	2019	2020	2021 (styczeń-czerwiec)
z rozpoznaniem głównym ICD-10: C15 i/lub z rozpoznaniem ICD-10: C16.0.	7 445	7 526	7 372	4 994
z rozpoznaniem głównym ICD-10: C15	5 052	5 110	4 987	3 393
z rozpoznaniem głównym ICD-10: C16.0.	2 924	2 991	2 955	1 923

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z rozszerzeniami) i/lub z rozpoznaniem ICD-10: C16.0, u których w 2020 roku sprawozdawano 10 najczęściej stosowanych substancji czynnych w chemioterapii, wymienionych w schematach stosowanych w AE i BIA wnioskodawcy oraz w opinii eksperta. Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były wspomniane substancje.

³² ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku

³³ ICD-10: C16 Nowotwór złośliwy żołądka

C16.0 Wpust (ujście wpustowe, połączenie przełykowo-wpustowe, **połączenie przełykowo-żołądkowe**, przełyk i żołądek)

Tabela 6. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C15 (wraz z kodami rozszerzającymi) i/lub z rozpoznaniem ICD-10: C16.0, u których sprawozdawano 10 najczęściej stosowanych substancji czynnych w chemioterapii w 2020 roku (główne substancje czynne wymienione w schematach stosowanych w AE i BIA oraz wskazane przez eksperta). Źródło: Dane NFZ

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	ICD-10: C15 i/lub ICD-10: C16.0.	ICD-10: C15 (wraz z kodami rozszerzającymi)	ICD-10: C16.0.
fluorouracilum	1 202	645	610
cisplatinum	727	591	151
paclitaxelum	416	363	58
carboplatinum	329	306	27
irynotekan	179	75	109
oxaliplatinum	485	55	468
docetaxelum	342	44	319
capecitabinum	152	17	147
epirubicyna	107	15	97
doksorubicyna	14	10	5

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, *docelowa maksymalna liczba chorych będzie wynosić około 300-350 rocznie*, z kolei w opinii prof. dr hab. n. med. Elżbiety Starostawskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej: *około 984 pacjentów rocznie będzie kwalifikowanych do leczenia wg programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10:C15)”, jeżeli pacjenci będą prawidłowo kwalifikowani do leczenia³⁴*. Należy także zauważyć, że wg prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego: *założyłem, że chorzy z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typ Siewerta I czyli główna objętość guza znajduje się w dolnej części przełyku (a tylko tacy tylko mogą być włączani do programu) są prawidłowo kodowani jako C15 czyli rak przełyku, a nie C16, czyli rak żołądka*. Biorąc pod uwagę powyższą opinię, nie jest jasne, czy pacjenci z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typ Siewerta I będą identyfikowani jako chorzy z rozpoznaniem C16.0, co dodatkowo utrudnia oszacowanie populacji. Zgodnie z danymi NFZ, liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: C15 wynosi około 5 tys. osób (patrz Tabela 5).

Szczegóły oszacowań populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów przedstawia poniższa tabela.

³⁴ Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starostawska zaznaczyła: *Dane liczbowe otrzymałam (...) z Krajowego Rejestru Nowotworów z Warszawy.*

Tabela 7. Liczba pacjentów w opinii ekspertów

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej:
Pacjenci z rakiem przełyku lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.	Obecna liczba chorych w Polsce	Nie mam takich danych	Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów na 14.03.2022 rok:
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Dane z KRN: wskazują, że w latach 2015-2019 średnia roczna liczba zachorowań na nowotwory o kodzie ICD C15 wyniosła ok. 1,5 tys. W tym samym czasie średnia roczna liczba zgonów wyniosła niemal 1,6 tysiąca (niewątpliwie z powodu niedorejestrowania zachorowań). Przybliżony odsetek chorych żyjących co najmniej 5 lat od rozpoznania wynosi około 10%, a leczenie radykalne dotyczy co najwyżej około 20% chorych, z których przynajmniej połowa umiera z powodu nawrotu. Oznacza to, że rzeczywista liczba zachorowań w Polsce (jeśli przyjąć za prawdziwą liczbę zgonów podawaną w KRN) wynosi 1,7-1,8 tys., a nie 1,5 tys.	Zachorowania na raka przełyku wśród mężczyzn w 2019 roku – 1139 Zachorowania na raka przełyku wśród kobiet w 2019 roku – 331 Łączna liczba M+K=1470 W dniu dzisiejszym otrzymałam (...) następujące dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: odsetek procentowy zachorowania wśród mężczyzn i kobiet w stadium zaawansowania miejscowego wynosi – 32%, przerzutowego – ponad 35% (odsetki procentowe liczone były jako średnia z 5 lat). Ogólna liczba zachorowań w 2019 roku wyniosła 1470 przypadków. 32% = 470 przypadków miejscowo zaawansowanych, 35% = 514 przerzutowych przypadków.
Pacjenci z rakiem przełyku miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub gruczolowym HER-2 ujemnym zaawansowanym lub z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami	Obecna liczba chorych w Polsce	Nie mam takich danych	Rak przełyku lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego HER2-ujemnego miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny stanowi około 32% wszystkich przypadków chorych leczonych w Polsce (470 pacjentów) natomiast przerzutowy rak przełyku stanowi około 35% chorych (514 pacjentów). Odsetki procentowe są liczone jako średnia z 5 lat.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Wymóg braku nadmiernej ekspresji HER2 dotyczy tylko pacjentów z rakami połączenia przełykowo-żołądkowego typ I według Siewerta i nie wpłynie istotnie na zmniejszenie liczby chorych. W badaniu rejestracyjnym to umiejscowienie dotyczyło 12% pacjentów, a częstość nadmiernej ekspresji HER2 wynosi 10-20% (w zależności od tego, jaka metodą jest oznaczane). Zakładając, że większość chorych umiera z powodu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego albo przerzutowego nowotworu szacunkowo liczba takich chorych wyniesie około 1,5 tys. (biorąc pod uwagę liczbę zgonów).	
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Co najmniej 75% nie spełni kryteriów programu lekowego (wyjaśnienie niżej)	
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”	Obecna liczba chorych w Polsce	Nie mam takich danych	Okolo 984 pacjentów rocznie będzie kwalifikowanych do leczenia wg programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, jeżeli pacjenci będą prawidłowo kwalifikowani do leczenia.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Najistotniejszymi czynnikami ograniczającymi populację są stan sprawności ogólnej i ekspresja PD-L1 CPS ≥ 10 . Stan sprawności ogólnej jest szczególnie upośledzony u chorych z zaawansowanymi nowotworami – uważam że ECOG PS 0-1 dotyczy nie więcej niż połowy z nich. Z kolej ekspresja PD-L1 10 dotyczyła około połowy chorych włączonych do badania. Wychodząc zatem z wyjściowej liczby ok. 1,5 tys. maksymalna liczba pacjentów nie powinna przekraczać 400 osób	Dane liczbowe otrzymałam (...) z Krajowego Rejestru Nowotworów z Warszawy.

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej:
		<p>rocznie. Oczywiście nie zawsze możliwe będzie oznaczenie ekspresji PD-L1, bądź mogą być niespełnione inne kryteria (np. inny niż typ według Siewerta co dodatkowo zmniejszy populację (przypuszczalnie o 10-20%). Oznacza to, że docelowa maksymalna liczba chorych będzie wynosić około 300-350 rocznie. Znacznie większy wpływ ma dostępność do ośrodków prowadzących program lekowy oraz wymóg oznaczania PD-L1 – w pierwszym roku ograniczy to populację prawdopodobnie o około 3/4.</p> <p>Założyłem, że chorzy z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typ Siewerta I czyli główna objętość guza znajduje się w dolnej części przełyku (a tylko tacy tylko mogą być włączani do programu) są prawidłowo kodowani jako C15 czyli rak przełyku, a nie C16, czyli rak żołądka.</p>	
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	25%, w kolejnych latach ok. 50%	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology, <https://www.esmo.org/guidelines>;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, <https://www.eortc.org/guidelines/>;
- National Comprehensive Cancer Network, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site;
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group, www.nzgg.org.nz/search;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, <https://www.ptgin.pl>
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, <https://ptgo.pl>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne, <https://ptp.edu.pl>
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, <https://ptidik.pl>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality, <http://www.guideline.gov> ;

- wyszukiwarka internetowa Google (www.google.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21 marca 2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono siedem rekomendacji dotyczących leczenia raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego: polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016, brytyjskie NICE 2018, hiszpańskie SEOM 2016, amerykańskie ASCO 2020 (aktualizacja 2021) i NCCN 2.2022 oraz brazylijskie BGGT 2021.

Pembrolizumab jest zalecany przez amerykańskie wytyczne NCCN 2.2022 oraz brazylijskie BGGT 2021. W pozostałych odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do pembrolizumabu, co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji w leczeniu raka przełyku (FDA – marzec 2021, EMA – sierpień 2021).

Wytyczne BGGT 2021 u pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS ≥ 10 jako pierwszą linię leczenia zalecają chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Wśród preferowanych schematów zalecanych przez NCCN w nowotworach z brakiem nadekspresji HER2 wymieniono następujące schematy z pembrolizumabem:

- fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 ; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 10)

- fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 ; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS < 10).

Tabela 8. Przegląd wytycznych klinicznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2015 (Polska)	<p><i>Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego</i></p> <p><i>Chemioterapia paliatywna</i></p> <p><i>Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość. Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.</i></p> <p><i>Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.</i></p> <p><i>W leczeniu raka gruczołowego przełyku stosuje się te same schematy CTH jak w terapii raka żołądka* (...). Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub taksoidem.</i></p> <p><i>U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną.</i></p> <p><i>W leczeniu drugiej linii u chorych pozostających w dobrym stopniu sprawności, zwłaszcza w sytuacji uzyskania odpowiedzi na CTH pierwszej linii, należy rozważyć wykorzystanie taksoidu lub irynotekanu (patrz rozdział: Rak żołądka).</i></p> <p><i>W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z FU). Nie udowodniono większej skuteczności CTH wielolekowej wobec monoterapii ani wpływu leczenia na poprawę rokowania.</i></p> <p><i>Skuteczność CTH w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jest mniejsza niż w przypadku gruczolakoraków. Dlatego u wielu chorych optymalnym postępowaniem może być leczenie wyłącznie objawowe.</i></p> <p>(...)</p>
ESMO 2016 (Europa)	<p><i>Postępowanie w przypadku raka przełyku</i></p> <p><i>Zaawansowanie systemowe **</i></p> <p><i>1. U chorych w stadium rozsiewu można rozważyć zastosowanie różnych opcji leczenia paliatywnego (w zależności od sytuacji klinicznej). Brachyterapia może być najlepszym wyborem, bowiem nawet po zastosowaniu RT z pól zewnętrznych zapewnia lepszą długoterminową kontrolę dysfagii oraz mniejszą liczbę powikłań niż w przypadku implantacji metalowego stentu [I, B].</i></p> <p><i>2. W wybranej grupie chorych (w szczególności z rozpoznaniem AC oraz w dobrym stanie sprawności) zaleca się paliatywną chemioterapię [III, B].</i></p> <p><i>3. W przypadku rozpoznania SCC wartość wielolekowej paliatywnej chemioterapii jest zapewne mniejsza, dlatego w takich przypadkach należy rozważyć wyłącznie najlepsze postępowanie wspierające (best supportive care – BSC) lub paliatywną monochemioterapię [II, B].</i></p> <p><i>Nowsze schematy oparte na połączeniach oksaliplatyna/fluoropirymidyna są alternatywą dla „klasycznego” schematu cisplatyny/5-FU. Infuzję 5-FU można zastąpić kapecytabiną, jeśli polykanie tabletek nie jest utrudnione. Taksany są zalecane w skojarzeniach pierwszego rzutu lub jako monoterapia w leczeniu drugiego rzutu.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Jakość dowodów</i></p> <p><i>I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</i></p> <p><i>II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</i></p> <p><i>III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</i></p> <p><i>IV Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><i>V Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</i></p> <p><i>Siła zalecenia</i></p> <p><i>A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</i></p> <p><i>B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</i></p> <p><i>D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i></p> <p><i>E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Chemioterapia paliatywna pierwszego rzutu w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka przełyku i żołądka</u></p> <p>Paliatywna chemioterapia skojarzona pierwszego rzutu jest zalecana osobom z zaawansowanym rakiem przełyku i żołądka w stanie sprawności od 0 do 2 i bez istotnych chorób współistniejących. Możliwe połączenia leków obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy dwulekowe: 5-fluorouracyl lub kapecytabina w połączeniu z cisplatiną lub oksaliplatiną • schematy trzylekowe: 5-fluorouracyl lub kapecytabina w połączeniu z cisplatiną lub oksaliplatiną plus epirubicyna.
<p>SEOM 2016 (Hiszpania)</p>	<p>Choroba miejscowo zaawansowana, nieoperacyjna (T4bNx)</p> <p>Pacjenci sprawni – radykalna chemioradioterapia: cisplatiną-FU + RT (siła dowodów: wysoka, poziom zalecenia: silne)</p> <p>Pacjenci niezdolni do pracy – Inne schematy chemioterapii (oksalipiatyna-FU lub karboplatyna-paklitaksel) (siła dowodów: umiarkowana, poziom zalecenia: silne)</p> <p>Choroba przerzutowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • PS 0-2 – 1. linia: platyna + fluoropirymidyna (siła dowodów: wysoka, poziom zalecenia: silne) • PS >2 – Leczenie podtrzymujące (siła dowodów: umiarkowana, poziom zalecenia: silne)
<p>ASCO 2020, ASCO 2021 update (USA)</p>	<p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka przełyku</u></p> <p>Pacjentom, u których niewskazane jest leczenie chirurgiczne, zaleca się stosowanie chemioterapii.</p>
<p>NCCN 2.2022 (USA)</p>	<p><u>Nowotwory przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego</u></p> <p>Nieoperacyjny, zaawansowany, nawracający lub przerzutowy rak przełyku lub pacjenci z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego HER2 ujemnym – pierwsza linia leczenia</p> <p>Oksaliplatiną jest preferowana ponad cisplatinę ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatiną i trastuzumab (kategoria 2A) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatiną i trastuzumab (kategoria 2A) • brak nadekspresji HER2: <ul style="list-style-type: none"> – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatiną i niwolumab u pacjentów z gruczolakorakiem. (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥5; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <5) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatiną i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <10) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatiną i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥10; kategoria 2B dla pacjentów z PD-L1 CPS <10) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatiną u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatiną u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A) – fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab (kategoria 2A) • fluorouracyl i irinotekan (kategoria 2A) • paklitaksel z lub bez cisplatyny lub karboplatyny (kategoria 2A) • docetaksel z lub bez cisplatyny (kategoria 2A) • fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kategoria 2A) • docetaksel, cisplatyna lub oksaliplatyna i fluorouracyl (kategoria 2A) • docetaksel, karboplatyna i fluorouracyl (kategoria 2B) <p>Siła dowodów: Kategoria 1 – W oparciu o dowody wysokiej jakości istnieje powszechny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższego poziomu jakości istnieje powszechny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 – Na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieje poważna różnica zdań NCCN, co do tego czy interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>BGGT 2021 (Brazylia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka przełyku</u></p> <p>Przerzutowy rak przełyku i rak połączenia przełykowo-żołądkowego</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS ≥ 10 jako pierwszą linię leczenia zaleca się chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem (Poziom dowodów: II, Siła zalecenia: A).</p> <p>U pacjentów z mniejszą ekspresją PD-L1 (CPS < 10) zaleca się raczej stosowanie chemioterapii niż chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią, do czasu uzyskania dalszych danych na temat roli inhibitorów punktów kontrolnych w tej grupie (Poziom dowodów: II, Siła zalecenia: C).</p> <p>Mimo że w badaniach w skojarzeniu z pembrolizumabem najczęściej stosowano cisplatynę + fluorouracyl, zdaniem ekspertów inhibitory punktów kontrolnych mogą być stosowane również z innymi schematami zawierającymi fluoropirymidynę i związki platyny, takimi jak FOLFOX (Poziom dowodów: II, Siła zalecenia: C).</p> <p>W przypadku, gdy dodanie immunoterapii do schematu terapeutycznego jest nierekomendowane lub niemożliwe, w pierwszej linii leczenia rekomenduje się schematy zawierające fluoropirymidynę i związki platyny (Poziom dowodów: III, Siła zalecenia: A).</p> <p>Schematy trójlekowe, takie jak FLOT lub zmodyfikowany DCF powinny być zarezerwowane dla młodych pacjentów w dobrym stanie sprawności i masywnym rozsiewem choroby (Poziom dowodów: III, Siła zalecenia: B).</p> <p>Pacjentom z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nie zaleca się włączania cetuksymabu do leczenia pierwszej linii (Poziom dowodów: II, Siła zalecenia: D).</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</p> <p>II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</p> <p>IV Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zalecenia</p> <p>A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</p> <p>B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p> <p>C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</p> <p>D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p> <p>E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p>

5-FU – 5-fluorouracyl, AC – rak gruczolowy, ASCO – American Society of Clinical Oncology, BGGT – Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours; CRT – chemioradioterapia, EMR – endoskopowa mukozektomia, ESD – endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa, ESMO – European Society for Medical Oncology, EUS – ultrasonografia endoskopowa, FDG-PET – pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem

fluorodeoksyglukozy 18F, FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel), OGJ – połączenie przelykowo-żołądkowe, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1); RT – radioterapia, SEOM – Spanish Society of Medical Oncology, SCC – rak płaskonabłonkowy, TK – tomografia komputerowa

* PTOK 2015: Wybrane schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym oraz paliatywnym raka żołądka:

DCF (docetaksel 75 mg/m² i.v. wlew 1-godzinny, dzień 1.; cisplatyna 75 mg/m² i.v. wlew 4-godzinny, dzień 1.; fluorouracyl 750 mg/m²/d. i.v. wlew ciągły, dzień 1.–5. co 4 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli); **ECF** (epirubicyna 50 mg/m² i.v., dzień 1; cisplatyna 60 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; fluorouracyl 200 mg/m²/dobę i.v. wlew ciągły, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli w leczeniu paliatywnym, 6 cykli w leczeniu okołoperacyjnym (3 przed zabiegiem i 3 po zabiegu); **ECX** (epirubicyna 50 mg/m² i.v., dzień 1.; cisplatyna 60 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; kapecytabina 1250 mg/m²/d. p.o. w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie); **EOX** (epirubicyna 50 mg/m² i.v., dzień 1.; oksaliplatyna 130 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; kapecytabina 1250 mg/m²/d. p.o. w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie); **CPT-11 + FU/LV** (irinotekan 180 mg/m² i.v. wlew 90-minutowy, dzień 1., folinian wapniowy 200 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1. i 2.; fluorouracyl 400 mg/m² i.v. (bolus), następnie 600 mg/m² 22-godzinny wlew ciągły, dzień 1. i 2. cykle co 2 tygodnie); **XP** (kapecytabina 2000 mg/m²/d. p.o. w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14.; cisplatyna 80 mg/m² i.v. wlew 2–4-godzinny, dzień 1. cykle co 3–4 tygodnie); **FUP** (fluorouracyl 750–1000 mg/m²/d. i.v. wlew ciągły, dzień 1.–5.; cisplatyna 75–100 mg/m² i.v. wlew 1-godzinny, dzień 1. cykle co 4 tygodnie); **ELF** (folinian wapniowy 300 mg/m²/d. i.v. wlew 10-minutowy, dzień 1.–3.; etopozyd 120 mg/m²/d. i.v. wlew 30–60-minutowy, dzień 1.–3.; fluorouracyl 500 mg/m²/d., i.v. wlew 10-minutowy, dzień 1.–3.; cykle co 4 tygodnie).

* tłumaczenie przytoczone za portalem Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/173253.postepowanie-w-przypadku-raka-przelyku-podsumowanie-wytycznych-european-esmo-2016>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych dotyczących ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej:
Aktualnie stosowane technologie medyczne		<p>W przypadku nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka przelyku standardem postępowania jest radiochemioterapia oparta na pochodnych platyny- cisplatyna (DDP) oraz pochodnych fluoropirymidyny- fluorouracyl (5FU) – wówczas dawka radioterapii wynosi 50Gy/g, dawka frakcyjna 1,8Gy; bądź chemioterapia oparta na karboplatynie (CBDCA) i paklitakselu (PXL) – wówczas dawka sumaryczna radioterapii wynosi 41,4 Gy/g podana w 23 frakcjach.</p> <p>W raku szyjnego odcinka przelyku leczeniem z wyboru jest równoczesna radiochemioterapia: 2 cykle cisplatyny (DDP) w dawce 80mg/m² w dn.1 oraz fluorouracyl (5FU) w dawce 800mg/m² dz. 1-4, wlew 24-godzinny (podanie 2 cykli leczenia w odstępie 3 tygodni) z równoczesną radioterapią w dawkach frakcjonowanych po 2 Gy do sumarycznej dawki 60-66Gy/g.</p> <p>W nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym raku gruczołowym połączenia przelykowo- żołądkowego HER2-ujemnego opcje jakie możemy rozważyć to: chemioterapia ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) lub skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu z radioterapią.</p> <p>W przerzutowym raku przelyku najczęściej stosowane schematy chemioterapii:</p> <p>FP – 5-fluorouracyl, cisplatyna 2 cykle: cisplatyna 80 mg/m² dożylnie w 1 dniu cyklu, fluorouracyl 800 mg/m² dożylnie w 1-4 dniu cyklu w ciągłym 24-godzinnym wlewie co 3 tygodnie</p> <p>MF – mitomycyna, fluorouracyl 1 cykl: mitomycyna 10 mg/ m² dożylnie w dniu 1, fluorouracyl 1000 mg/ m² /dzień dożylnie we wlewie ciągłym w dniach 1-4 i 29-32</p> <p>MBC – metotreksat, bleomycyna, cisplatyna Co 21 dni: metotreksat 40 mg/ m² dożylnie w dniu 1 i 14, bleomycyna 10 jednostek domięśniowo w dniu 1, 8 i 15, cisplatyna 50 mg/ m² dożylnie w dniu 4</p> <p>FAP – fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej:
		<p>Co 4 tygodnie: fluorouracyl 600 mg/ m2 dożylnie w dniu 1 i 8, dokсорubicyna 30 mg/ m2 dożylnie w dniu 1, cisplatyna 75 mg/ m2 dożylnie w dniu 1</p> <p>W raku gruczołowym połączenia przełykowo- żołądkowego HER2-ujemnego w pierwszej linii leczenia paliatywnego stosujemy schematy 2-3 lekowe w oparciu o cisplatynę, pochodne fluoropirymidyny, antracykliny lub pochodne taksoidów (paklitaksel, docetaksel).</p> <p>W drugiej linii leczenia w powyższym rozpoznaniu rozważamy schematy oparte o pochodne taksanów lub irinotekan.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Keytruda (pembrolizumabum) w omawianym wskazaniu?</p>	<p><i>Kryterium 3.1 umożliwia leczenie pomimo progresji radiologicznej (szczegóły poniżej).</i></p>	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18 z 2022 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach katalogu chemioterapii:

- we wskazaniu ICD-10: C15 wraz z kodami rozszerzającymi (C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9): siarczan bleomycyny, cisplatyna, dokсорubicyna, epirubicyna fluorouracyl, irynotekan, lanreotyd;
- we wskazaniu ICD-10: C16.0: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, dokсорubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, oktreotyd, oksaliplatyna, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina, temozolomid,
- w zawężonym wskazaniu tj. ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4 i C15.5 refundowane są: karboplatyna i paklitaksel.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabela 39 – Rozdz. 15.2.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w roku 2020 u pacjentów z rozpoznaniem (głównym lub współistniejącym) ICD-10:C15 w ramach chemioterapii stosowano najczęściej fluorouracyl, cisplatynę, paklitaksel, karboplatynę i irynotekan. Z kolei u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16.0 w ramach chemioterapii najczęściej stosowano fluorouracyl, oksaliplatynę, docetaksel, cisplatynę i kapecytabinę (patrz Tabela 6). Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były ww. substancje.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + 5-FU; • paklitaksel + karboplatyna; • oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX); • oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX). 	<p><i>Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu oraz wskazane przez eksperta klinicznego. (APD s. 50)</i></p>	<p>Należy zwrócić uwagę, że wytyczne kliniczne wskazują więcej schematów chemioterapii, które mogą być stosowane we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły rozdz. 3.4.1), a wskazane schematy zostały wybrane przez wnioskodawcę w oparciu o opinię jednego eksperta (szczegóły rozdz. 12 pkt 2).</p> <p>Spośród dwóch stanowisk eksperckich otrzymanych przez Agencję, technologie opcjonalne wskazano w jednym stanowisku i częściowo różnią się one od schematów wskazanych przez wnioskodawcę (szczegóły rozdz. 3.4.2 i 5.3.4).</p> <p>Należy zatem uznać, że w rzeczywistej praktyce klinicznej komparator może obejmować większą liczbę schematów chemioterapii niż cztery schematy wskazane przez wnioskodawcę.</p> <p>Niemniej jednak dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C15 i C16.0 stosujących poszczególne substancje czynne (szczegóły rozdz. 3.3) wskazują, że substancje czynne wchodzące w skład schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy były stosowane w 2020 r. u większej liczby pacjentów niż substancje czynne wymienione w stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję, a nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy (szczegóły rozdz. 5.3.1 pkt 1). Należy zwrócić uwagę, że dane te dotyczą tylko poszczególnych substancji czynnych. Ze względu na brak informacji dotyczących linii leczenia brak jest danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , leczeni w ramach terapii pierwszej linii.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania w populacji pediatrycznej. Badania wśród pacjentów z wczesną postacią choroby.	-
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda) w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny.	Preparat Keytruda podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Brak skojarzenia z chemioterapią. Skojarzenie z niewłaściwym schematem chemioterapii.	-
Komparatory	Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna bądź oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu, obejmująca następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + 5-FU; • paklitaksel + karboplatyna; • oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX); • oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX). 	Porównanie z lekiem niezarejestrowanym lub nierefundowanym w Polsce w tym wskazaniu. Brak skojarzenia z chemioterapią. Skojarzenie z niewłaściwym schematem chemioterapii.	-
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • odsetek obiektywnych odpowiedzi; • najlepsza ogólna odpowiedź; • czas trwania odpowiedzi. Jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdarzeń niepożądanych. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 14.10.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 04.04.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli opublikowany po dacie złożenia wniosku abstrakt konferencyjny Metges 2022 przedstawiający długoterminowe wyniki uwzględnionego w analizie wnioskodawcy badania KEYNOTE-590.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją KEYNOTE-590, porównujące pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT)

Ponadto przedstawiono wnioski dwóch przeglądów systematycznych: Jin 2021, da Silva 2021.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-590 (Sun 2021, Kato 2019, NCT03189719, Mansoor 2021, EUCTR2017-000958-19-ES, Gil 2021) <u>Źródło finansowania:</u> MSD	<ul style="list-style-type: none"> - 168 ośrodków w 26 krajach - Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie trzeciej fazy - hipoteza: superiority - czas obserwacji: W dniu odcięcia danych 2 lipca 2020 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 22,6 miesiąca (IQR 19,6–27,1). - porównywane interwencje: PEM+ChT (pembrolizumab 200 mg plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m² w dniach 1–5 plus cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli) vs PLC+ChT (placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m² w dniach 1–5 plus cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli). Wszystkie zabiegi podawano dożylnie.	Kryteria włączenia*: <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego raka przełyku lub zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka połączenia przełykowo-przełykowego typu 1 (EGJ) • mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1 • status sprawności wg Eastern Cooperative Group (ECOG) od 0 do 1 • możliwość dostarczenia nowo uzyskanej lub archiwalnej próbki tkanki dla PD-L1 za pomocą analizy immunohistochemicznej • uczestniczki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 72 godzin przed randomizacją i być skłonne do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji (np. abstynencja, wkładka domaciczna, membrana ze środkiem plemnikobójczym itp.) w trakcie trwania badania i do 120 dni po ostatniej dawce badanego leku i do 180 dni po ostatniej dawce cisplatyny • uczestnicy płci męskiej w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji (np. abstynencji, wazektomii, prezerwatywy itp.) począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 120 dni po ostatniej dawce badanego leku i do 180 dni po ostatniej dawce cisplatyny i powstrzymania się od oddawania nasienia w tym okresie • odpowiednia funkcja narządów Liczba pacjentów PEM+ChT: N = 373 PEM+PLC: N = 376	Pierwszorzędowy: Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe: Bezpieczeństwo Odpowiedź obiektywna (ORR) Jakość życia Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka grup pacjentów w badaniu KEYNOTE-590 – rodzaj nowotworu

Parametr		PEM + ChT N = 373	PLC + ChT N = 376
Rodzaj nowotworu	Rak płaskonabłonkowy przełyku [n (%)]	274 (73%)	274 (73%)
	Gruczolakorak przełyku [n (%)]	58 (16%)	52 (14%)
	Gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego Siewerta typu 1 [n (%)]	41 (11%)	50 (13%)
Status choroby	Przerzuty	344 (92%)	339 (90%)
	Miejscowo zaawansowana, nieoperacyjna	29 (8%)	37 (10%)

Parametr		PEM + ChT N = 373	PLC + ChT N = 376
PD-L1 CPS ≥10	Rak płaskonabłonkowy przełyku	143 (38%)	143 (38%)
	Rak gruczołowy	43 (12%)	54 (14%)
PD-L1 CPS <10	Rak płaskonabłonkowy przełyku	121 (32%)	54 (14%)
	Rak gruczołowy	126 (34%)	46 (12%)
Status PD-L1 niemożliwy do oceny lub brak danych		12 (3%)	7 (2%)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w Aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie RCT włączone do analizy klinicznej, tj. badanie KEYNOTE-590, charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Przeglądy systematyczne de Silva 2021 i Jin 2021 charakteryzowały się odpowiednio wysoką i umiarkowaną jakością wg skali AMSTAR 2. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Aneksie 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozd. 7.2.2 AKL):

W AKL wnioskodawcy „nie zidentyfikowano” ograniczeń dostępnych danych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W publikacji dotyczącej badania KEYNOTE-590 brak jest specyfikacji dotyczącej ekspresji PD-L1, sporządzonej do celów rekrutacji lub stratyfikacji (Rosa 2021).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozd. 7.2.1 AKL):

1. Zidentyfikowano wyłącznie 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, jednak badanie było przeprowadzone na licznej próbie pacjentów i oceniono je jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.
2. Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej.
3. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie poszerzonej analizy skuteczności.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Przedstawiono porównanie tylko z jednym schematem chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

BADANIA RCT

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – przeżycie całkowite (OS)

Populacja	PEM + ChT			PLC + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10	143	13,9	11,1; 17,7	143	8,8	7,8; 10,5	0,57 (0,43; 0,75)	<0,0001
Pacjenci z ESCC	274	12,6	10,2; 14,3	274	9,8	8,6; 11,1	0,72 (0,60; 0,88)	0,0006
Pacjenci z ESCC CPS ≥10	143	13,9	11,1; 17,7	143	8,8	7,8; 10,5	0,57 (0,43; 0,75)	bd
Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10	43	12,1	9,6; 18,7	54	10,7	8,2; 15,3	0,83 (0,52; 1,34)	bd
Pacjenci z ESCC CPS <10	121	10,5	9,2; 13,5	126	11,1	9,1; 12,4	0,99 (0,74; 1,32)	bd
Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10	54	12,7	8,1; 16,1	46	8,4	5,5; 13,0	0,66 (0,42; 1,04)	bd
Pacjenci z PD-L1 CPS <10	186	13,5	11,1; 15,6	197	9,4	8,0; 10,7	0,62 (0,49; 0,78)	<0,0001
Pacjenci z gruczolakorakiem	99	11,6	9,7; 15,2	102	9,9	7,8; 12,3	0,74 (0,54; 1,02)	bd
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	274	bd	bd	274	bd	bd	0,72 (0,60; 0,88)	bd
Wszyscy pacjenci	373	12,4	10,5; 14,0	376	9,8	8,8; 10,8	0,73 (0,62; 0,86)	<0,0001
Pacjenci rasy innej niż azjatycka	177	10,5	9,6; 12,7	179	10,2	8,7; 11,8	0,84 (0,66; 1,06)	bd
Pacjenci rasy azjatyckiej	196	14,0	11,2; 17,6	197	9,5	8,0; 11,1	0,64 (0,50; 0,80)	bd
Pacjenci w wieku <65 lat	201	bd	bd	226	bd	bd	0,76 (0,61; 0,95)	bd
Pacjenci w wieku ≥65 lat	172	bd	bd	150	bd	bd	0,69 (0,53; 0,89)	bd
Pacjenci płci żeńskiej	67	bd	bd	57	bd	bd	0,89 (0,59; 1,35)	bd
Pacjenci płci męskiej	306	bd	bd	319	bd	bd	0,70 (0,58; 0,84)	bd
Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0	149	bd	bd	150	bd	bd	0,72 (0,55; 0,94)	bd
Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1	223	bd	bd	225	bd	bd	0,73 (0,59; 0,90)	bd
Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	186	bd	bd	197	bd	bd	0,62 (0,49; 0,78)	bd
Pacjenci z PD-L1 CPS <10	175	bd	bd	172	bd	bd	0,86 (0,68; 1,10)	bd

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); bd – brak danych; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ESCC – płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*); PD-L1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS – łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT – chemioterapia; PEM – pembrolizumab; PLC – placebo

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia pacjentów w grupie PEM+ChT dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) i PD-L1 CPS ≥10, pacjenci z ESCC, pacjenci z ESCC CPS ≥10, pacjenci z PD-L1 CPS <10, pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym, wszyscy pacjenci, pacjenci rasy azjatyckiej, pacjenci w wieku <65 lat, pacjenci w wieku ≥65 lat, pacjenci płci żeńskiej, pacjenci płci męskiej, Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0, pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1, pacjenci z PD-L1 CPS ≥10.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10, pacjenci z ESCC CPS <10, pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10, pacjenci z gruczolakorakiem, pacjenci rasy innej niż azjatycka, pacjenci płci żeńskiej, pacjenci z PD-L1 CPS <10.

Tabela 15. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Populacja	PEM + ChT			PLC + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z ESCC	274	6,3	6,2; 6,9	274	5,8	5,0; 6,1	0,65 (0,54; 0,78)	<0,0001
Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	186	7,5	6,2; 8,2	197	5,5	4,3; 6,0	0,51 (0,41; 0,65)	<0,0001
Pacjenci z ESCC CPS ≥10	143	7,3	6,2; 8,2	143	5,4	4,2; 6,0	0,53 (0,40; 0,69)	bd
Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10	43	8,0	6,0; 8,3	54	6,0	4,1; 6,2	0,49 (0,30; 0,81)	bd
Pacjenci z ESCC CPS <10	121	6,2	6,0; 6,4	126	6,0	5,3; 6,2	0,83 (0,64; 1,10)	bd
Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10	54	6,3	5,6; 8,3	46	5,7	3,5; 6,3	0,76 (0,49; 1,19)	bd
Pacjenci z gruczolakorakiem	99	6,3	bd	102	5,7	bd	0,63 (0,46; 0,87)	bd
Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym	274	bd	bd	274	bd	bd	0,65 (0,54; 0,78)	bd
Wszyscy pacjenci	373	6,3	6,2; 6,9	376	5,8	5,0; 6,0	0,65 (0,55; 0,76)	<0,0001
Pacjenci rasy innej niż azjatycka	177	6,5	6,1; 8,1	179	6,0	5,3; 6,2	0,70 (0,55; 0,88)	bd
Pacjenci rasy azjatyckiej	196	6,3	6,1; 6,8	197	5,4	4,4; 6,0	0,60 (0,48; 0,75)	bd
Pacjenci w wieku <65 lat	201	bd	bd	226	bd	bd	0,69 (0,56; 0,85)	bd
Pacjenci w wieku ≥65 lat	172	bd	bd	150	bd	bd	0,62 (0,48; 0,80)	bd
Pacjenci płci żeńskiej	67	bd	bd	57	bd	bd	0,74 (0,49; 1,12)	bd
Pacjenci płci męskiej	306	bd	bd	319	bd	bd	0,63 (0,53; 0,75)	bd
Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0	149	bd	bd	150	bd	bd	0,57 (0,45; 0,74)	bd
Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1	223	bd	bd	225	bd	bd	0,71 (0,58; 0,87)	bd
Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	186	bd	bd	197	bd	bd	0,51 (0,41; 0,65)	bd
Pacjenci z PD-L1 CPS <10	175	bd	bd	172	bd	bd	0,80 (0,64; 1,01)	bd

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie PEM+ChT dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z ESCC, pacjenci z PD-L1 CPS ≥10, pacjenci z ESCC CPS ≥10, pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10, pacjenci z gruczolakorakiem, pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym, wszyscy pacjenci, pacjenci rasy innej niż azjatycka, pacjenci rasy azjatyckiej, pacjenci w wieku <65 lat, pacjenci w wieku ≥65 lat, pacjenci płci męskiej, pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0, pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1, pacjenci z PD-L1 CPS ≥10.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z ESCC CPS <10, pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10, pacjenci płci żeńskiej, pacjenci z PD-L1 CPS <10.

Tabela 16. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – odpowiedź na leczenie

Punkt /końcowy	Populacja	PEM + ChT n/N (%)	PLC + ChT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Obiektywna odpowiedź	Wszyscy pacjenci	168/373 (45,0%)	110/376 (29,3%)	1,98 (1,47; 2,68)	<0,0001	15,78 (8,96; 22,61)	<0,0001	6,34 (4,42; 11,17)
	Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10	73/143 (51,0%)	40/143 (28,0%)	2,69 (1,64; 4,39)	0,0001	23,08 (12,07; 34,09)	<0,0001	4,33 (2,93; 8,29)
	Pacjenci z ESCC	120/274 (43,8%)	85/274 (31,0%)	1,73 (1,22; 2,46)	0,0021	12,77 (4,74; 20,81)	0,0018	7,83 (4,81; 21,09)

Punkt /końcowy	Populacja	PEM + ChT n/N (%)	PLC + ChT n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	95/186 (51,1%)	53/197 (26,9%)	2,84 (1,85; 4,34)	<0,0001	24,17 (14,69; 33,66)	<0,0001	4,14 (2,97; 6,81)
CR	Wszyscy pacjenci	24/373 (6,4%)	9/376 (2,4%)	2,80 (1,29; 6,12)	0,0096	4,04 (1,11; 6,97)	0,0069	24,75 (14,34; 90,07)
PR	Wszyscy pacjenci	144/373 (38,6%)	101/376 (26,9%)	1,71 (1,26; 2,33)	0,0006	11,74 (5,07; 18,41)	0,0006	8,51 (5,43; 19,71)
SD	Wszyscy pacjenci	128/373 (34,3%)	174/376 (46,3%)	0,61 (0,45; 0,81)	0,0009	-11,96 (-18,93; -4,99)	0,0008	8,36 (5,28; 20,05)
PD	Wszyscy pacjenci	42/373 (11,3%)	59/376 (15,7%)	0,68 (0,45; 1,04)	0,0770	-4,43 (-9,31; 0,45)	0,0751	-

CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response); PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response); SD – stabilna choroba (ang. stable disease); PD – progresja choroby (ang. progressed disease); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); 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); ESCC – płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. esophageal squamous cell carcinoma) PD-L1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS – łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT – chemioterapia.

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie PEM+ChT dla następujących podgrup pacjentów: wszyscy pacjenci, pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10, pacjenci z ESCC, pacjenci z PD-L1 CPS ≥10.

Ponadto w populacji wszystkich pacjentów w grupie PEM+ChT zaobserwowano statystycznie wyższy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie, natomiast niższy odsetek pacjentów ze stabilną chorobą. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z progresją choroby.

Tabela 17. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10*	73	10,40	17,87	40	4,40	3,39	6,00 (1,77; 10,23)	0,0064
	Pacjenci z ESCC*	120	9,10	15,93	85	6,10	4,70	3,00 (-0,02; 6,02)	0,0529
	Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10*	95	10,40	19,39	53	5,60	4,09	4,80 (0,75; 8,85)	0,0216
	Wszyscy pacjenci*	168	8,30	13,23	110	6,00	5,35	2,30 (0,06; 4,54)	0,0448

SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD – średnia różnica (ang. mean difference); ESCC – płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. esophageal squamous cell carcinoma) PD-L1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1); CPS – łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score); ChT – chemioterapia.

* Pacjenci, u których wystąpiła potwierdzona częściowa lub całkowita odpowiedź.

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższy średni czas odpowiedzi na leczenie w grupie PEM+ChT dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10, pacjenci z PD-L1 CPS ≥10, wszyscy pacjenci. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w podgrupie pacjenci z ESCC.

Tabela 18. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – jakość życia – EORTC-QLQ-C30

Punkt końcowy	Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30	Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10	142	-2,36	25,69	138	-0,40	26,70	-1,96 (-8,10; 4,18)	0,5320
	Pacjenci z ESCC	270	-2,00	24,27	264	-1,94	24,83	-0,06 (-4,23; 4,11)	0,9775
	Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	184	-1,73	26,09	191	0,04	26,86	-1,77 (-7,13; 3,59)	0,5179

Punkt końcowy	Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
	Wszyscy pacjenci	366	-1,74	24,35	363	-1,64	24,93	-0,10 (-3,68; 3,48)	0,9563

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmian wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30.

Tabela 19. Wyniki skuteczności w badaniu KEYNOTE-590 – jakość życia – EORTC QLQ-OES18

Punkt końcowy	Populacja	Subskala	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC QLQ-OES18 w module przełykowym	Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10	Dysfagia	142	-5,11	38,94	138	3,57	40,70	-8,68 (-18,01; 0,65)	0,0694
		Ból	142	-2,55	21,64	138	-0,42	22,66	-2,13 (-7,32; 3,06)	0,4221
		Refluks	142	-0,16	25,96	138	4,94	27,06	-5,10 (-11,31; 1,11)	0,1089
	Pacjenci z ESCC	Dysfagia	270	-1,18	38,94	264	3,32	39,92	-4,50 (-11,19; 2,19)	0,1880
		Ból	270	-4,03	21,84	264	-2,33	22,34	-1,70 (-5,45; 2,05)	0,3744
		Refluks	270	-0,40	25,07	264	1,09	25,70	-1,49 (-5,80; 2,82)	0,4980
	Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10	Dysfagia	184	-7,18	38,62	191	1,02	40,05	-8,20 (-16,16; -0,24)	0,0443
		Ból	184	-3,51	22,01	191	0,07	22,88	-3,58 (-8,12; 0,96)	0,1233
		Refluks	184	-0,52	25,30	191	4,25	26,27	-4,77 (-9,99; 0,45)	0,0740
	Wszyscy pacjenci	Dysfagia	366	-3,18	39,09	363	2,36	40,15	-5,54 (-11,29; 0,21)	0,0595
		Ból	366	-4,78	21,72	363	-1,85	22,31	-2,93 (-6,13; 0,27)	0,0728
		Refluks	366	-0,22	25,23	363	0,71	25,95	-0,93 (-4,65; 2,79)	0,6239

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC – płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 – receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS – łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT – chemioterapia.

W badaniu KEYNOTE-590 porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) w przypadku punktu końcowego zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC QLQ-OES18 w module przełykowym statystycznie istotną różnicę na korzyść PEM+ChT zaobserwowano jedynie w populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥10 w subskali dysfagia. Dla pozostałych podgrup pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

OPRACOWANIA WTORNE

Tabela 20. Charakterystyka i wnioski opracowań wtórnych (wg rozdz. 3.2 AKL wnioskodawcy)

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Jin 2021 (brak finansowania)	<p>Cel W oparciu o aktualne dowody dokonanie przeglądu profilu skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu, wraz z jego ograniczeniami, w celu określenia przyszłych kierunków badań.</p> <p>Przeszukane bazy Embase, PubMed, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Brak limitu czasowego, opracowanie opublikowane w czerwcu 2021.</p>	<p>Populacja Pacjenci z zaawansowanym rakiem przełyku i rakiem żołądkowo-przełykowym.</p> <p>Interwencja Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Komparator Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator; włączono badania niekontrolowane oraz w których komparatorem było placebo w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Metodyka Do przeglądu włączano badania dotyczące pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.</p>	<p>Włączone badania Zaawansowany nowotwór: KEYNOTE-028, KEYNOTE-180, KEYNOTE-181, KEYNOTE-590</p> <p>Wyniki i wnioski Pembrolizumab wykazał dobry profil skuteczności i tolerancji. Wyniki badania KEYNOTE-590 torują drogę, aby pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią był leczeniem pierwszego rzutu w zaawansowanym ESSC. 22 marca 2021 r., FDA zatwierdziła pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią platyną i fluorouracylem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanych nowotworach EC i EGJ, niezależnie od histologicznego lub guzowego statusu PD-L1. Jednak dane z badania KEYNOTE-590 wykazały również, że u pacjentów z PD-L1 CPS <10 (n=347) terapia skojarzona nie zapewniła statystycznie istotnej poprawy przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią [HR=0,86; 95% CI: 0,68–1,10; mOS 10,5 (9,7–13,5) vs 10,6 (8,8–12,0)]. Dane sugerują brak korzyści z dodania pembrolizumabu do platyny/FP u pacjentów z CPS <10, pomimo zatwierdzenia przez FDA.</p>
da Silva 2021 (brak finansowania)	<p>Cel Porównać skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia anty-PD 1/PD-L1 z chemioterapią lub bez niej</p> <p>Przeszukane bazy PubMed, Embase, Cochrane Central, Web of Science, Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od 1 stycznia 2010 r. do 23 listopada 2020 r.</p>	<p>Populacja Pacjenci z rakiem żołądkowo-przełykowym bez nadekspresji ERBB2.</p> <p>Interwencja Anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Komparator Celem było porównanie różnych schematów leczenia anty-PD 1/PD-L1 z chemioterapią lub bez niej między sobą. Na użytek metaanalizy sieciowej jako komparatory wykorzystano placebo i schematy chemioterapii.</p> <p>Metodyka Przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) monoterapii anty-PD-1/PD-L1 lub skojarzonej z chemioterapią (chemioimmunoterapią).</p>	<p>Włączone badania 1. linia leczenia: ATTRACTION-4 (nivo-chemo), KEYNOTE-590 (pembro-chemo), CheckMate 649 (nivo-chemo), KEYNOTE-062 (pembro, pembo-chemo)</p> <p>Wyniki i wnioski NMA w zakresie terapii pierwszego rzutu obejmowała cztery badania (N = 3817), które wykazały, że chemioimmunoterapia poprawiła OS i PFS bez istotnej różnicy w bezpieczeństwie: niwolumab-chemioterapia: OS (HR: 0,83 [95% CI, 0,75–0,92]), PFS (HR 0,68 [95% CI, 0,57–0,81]), pembrolizumab-chemioterapia: OS (HR 0,77 [95% CI, 0,67–0,88]), PFS (HR: 0,72 [95% CI, 0,60–0,85]) Najbezpieczniejsza była monoterapia pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu, SAE (OR 0,02 [95% CI, 0,00–0,2]), ale nie wykazała większej korzyści w zakresie OS niż pozostałe terapie, a w przypadku PFS wynik był gorszy.</p>

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-590

Zdarzenie niepożądane	PEM + ChT n/N (%)		PLC + ChT n/N (%)	
	Jakiegokolwiek	3. stopnia	Jakiegokolwiek	3. stopnia
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	370/370 (100%)	318/370 (86%)	368/370 (99%)	308/370 (83%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	90/370 (24%)	bd	74/370 (20%)	bd
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	28/370 (8%)	bd	38/370 (10%)	bd
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*				
Ogółem	364/370 (98%)	266/370 (72%)	360/370 (97%)	250/370 (68%)
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	9/370 (2%)	bd	5/370 (1%)	bd
Nudności	233/370 (63%)	26/370 (7%)	220/370 (59%)	24/370 (6%)
Spadek apetytu	145/370 (39%)	13/370 (4%)	119/370 (32%)	16/370 (4%)
Niedokrwistość	143/370 (39%)	46/370 (12%)	162/370 (44%)	54/370 (15%)
Zmęczenie	135/370 (36%)	23/370 (6%)	107/370 (29%)	20/370 (5%)
Spadek liczny neutrofilii	135/370 (36%)	84/370 (23%)	109/370 (29%)	62/370 (17%)
Wymioty	110/370 (30%)	23/370 (6%)	99/370 (27%)	18/370 (5%)
Biegunka	97/370 (26%)	12/370 (3%)	85/370 (23%)	7/370 (2%)
Neutropenia	96/370 (26%)	53/370 (14%)	88/370 (24%)	60/370 (16%)
Zapalenie żołądka	96/370 (26%)	21/370 (6%)	93/370 (25%)	14/370 (4%)
Spadek liczby białych krwinek	89/370 (24%)	32/370 (9%)	69/370 (19%)	18/370 (5%)
Wzrost kreatyniny we krwi	67/370 (18%)	5/370 (1%)	70/370 (19%)	1/370 (<1%)
Spadek liczby płytek krwi	61/370 (16%)	7/370 (2%)	56/370 (15%)	17/370 (5%)
Zapalenie błony śluzowej	59/370 (16%)	12/370 (3%)	65/370 (18%)	13/370 (4%)
Leukopenia	24/370 (6%)	6/370 (2%)	28/370 (8%)	11/370 (3%)
Trombocytopenia	25/370 (7%)	5/370 (1%)	33/370 (9%)	10/370 (3%)
Szum w uszach	33/370 (9%)	2/370 (1%)	25/370 (7%)	0/370
Nadczynność tarczycy	19/370 (5%)	0/370	2/370 (1%)	0/370
Niedoczynność tarczycy	38/370 (10%)	0/370	22/370 (6%)	0/370
Zaparcia	50/370 (14%)	0/370	63/370 (17%)	0/370
Astenia	45/370 (12%)	12/370 (3%)	35/370 (9%)	4/370 (1%)
Omdlenie	43/370 (12%)	2/370 (1%)	39/370 (11%)	4/370 (1%)
Wzrost poziomu AspAT	18/370 (5%)	3/370 (1%)	19/370 (5%)	2/370 (1%)
Spadek liczby limfocytów	21/370 (6%)	7/370 (2%)	20/370 (5%)	5/370 (1%)
Spadek wagi	43/370 (12%)	4/370 (1%)	47/370 (13%)	8/370 (2%)
Odwodnienie	20/370 (5%)	8/370 (2%)	16/370 (4%)	8/370 (2%)
Hipokaliemia	34/370 (9%)	17/370 (5%)	41/370 (11%)	19/370 (5%)
Hipomagnezemia	21/370 (6%)	2/370 (1%)	14/370 (4%)	3/370 (1%)
Hiponatremia	32/370 (9%)	20/370 (5%)	40/370 (11%)	20/370 (5%)
Zaburzenia smaku	34/370 (9%)	0/370	32/370 (9%)	0/370
Neuropatia obwodowa	32/370 (9%)	1/370 (<1%)	32/370 (9%)	0/370
Sensoryczna neuropatia obwodowa	34/370 (9%)	1/370 (<1%)	29/370 (8%)	1/370 (<1%)

Zdarzenie niepożądane	PEM + ChT n/N (%)		PLC + ChT n/N (%)	
	Jakiegolwiek	3. stopnia	Jakiegolwiek	3. stopnia
Czkawka	40/370 (11%)	0/370	33/370 (9%)	0/370
Zapalenie płuc	20/370 (5%)	7/370 (2%)	0/370	0/370
Łysienie	51/370 (14%)	0/370	39/370 (11%)	0/370
Świąd	23/370 (6%)	1/370 (<1%)	8/370 (2%)	0/370
Wysypka	29/370 (8%)	0/370	18/370 (5%)	1/370 (<1%)
Zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi[†]				
Ogółem	95/370 (26%)	26/370 (7%)	43/370 (12%)	8/370 (2%)
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi	2 (1%) [^]	bd	1 (<1%) [^]	bd
Niedoczynność tarczycy	40/370 (11%)	0/370	24/370 (6%)	0/370
Zapalenie płuc	23/370 (6%)	2/370 (1%)	2/370 (1%)	1/370 (<1%)
Nadczynność tarczycy	21/370 (6%)	1/370 (<1%)	3/370 (1%)	0/370
Zapalenie okrężnicy	8/370 (2%)	4/370 (1%)	6/370 (2%)	3/370 (1%)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	6/370 (2%)	1/370 (<1%)	4/370 (1%)	0/370
Zapalenie wątroby	5/370 (1%)	5/370 (1%)	0/370	0/370
Niewydolność nadnerczy	4/370 (1%)	2/370 (1%)	2/370 (1%)	0/370
Ciężkie reakcje skórne	4/370 (1%)	4/370 (1%)	2/370 (1%)	2/370 (1%)
Zapalenie przysadki	3/370 (1%)	1/370 (<1%)	0/370	0/370
Zapalenie trzustki	2/370 (1%)	0/370	1/370 (<1%)	1/370 (<1%)
Zapalenie mięśni	1/370 (<1%)	1/370 (<1%)	0/370	0/370
Zapalenie nerek	1/370 (<1%)	0/370	2/370 (1%)	1/370 (<1%)
Zapalenie tarczycy	1/370 (<1%)	0/370	0/370	0/370
Cukrzyca typu 1	1/370 (<1%)	1/370 (<1%)	0/370	0/370

bd – brak danych.

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (as-treated) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do grupy leczenia i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

* Pokazano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, których częstość występowania wynosi 5% lub więcej w dowolnej grupie; zdarzenia stopnia 5. związane z leczeniem obejmowały gorączkę neutropeniczną, biegunkę, dysfunkcję wielonarządową, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, ostre uszkodzenie nerek, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc i zator, który wystąpił u jednego pacjenta w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, oraz gorączka neutropeniczna, zgon, zespół dysfunkcji wielonarządowej, posocznica i choroba śródmiąższowa płuc, które wystąpiły u jednego pacjenta w grupie placebo i chemioterapii.

† Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją oparto na liście terminów określonych przez sponsora, niezależnie od przypisania przez badaczy do leczenia w ramach badania.

[^] Zapalenie płuc.

W badaniu KEYNOTE-590, porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT), zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły odpowiednio u 8% i 10% pacjentów. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano odpowiednio u 2% i 1% pacjentów.

W grupie PEM+ChT zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów, z czego zdarzenia niepożądane 3. stopnia u 86% pacjentów. W grupie PLC+ChT odsetki te wyniosły odpowiednio 99% i 83% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 98% pacjentów w z grupy PEM+ChT i 97% pacjentów z grupy PLC+ChT. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia związane z leczeniem odpowiednio u 72% i 68% pacjentów.

W obu grupach najczęściej odnotowany zdarzeniem niepożądany były nudności (odnotowane u blisko 2/3 pacjentów), a także spadek apetytu, niedokrwistość, zmęczenie, spadek liczny neutrofilii, wymioty, biegunka, neutropenia, zapalenie żołądka, spadek liczby białych krwinek.

Zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi, tj. zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją oparto na liście terminów określonych przez sponsora, wystąpiły u 26% pacjentów z grupy

PEM+ChT i 12% pacjentów z grupy PLC+ChT. Były to m.in. niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc, nadczynność tarczycy.

W badaniu nie oceniano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

KEYNOTE-590

Mansor 2021 (abstrakt konferencyjny)

Wyniki dla oceny jakości życia odnoszące się do kwestionariusza EQ-5D-5L³⁵:

W badaniu KEYNOTE-590 (N=749) pacjenci uzupełniali kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18, EQ-5D-5L w momencie rozpoczęcia badania, a następnie co 3 tygodnie, aż do 24 tygodnia badania, następnie co 9 tygodni aż do roku obserwacji lub do zakończenia badania. Ocenę jakości życia przeprowadzono u wszystkich pacjentów, dla których dostępny był przynajmniej jeden pomiar jakości życia (N=711). Zmiana ogólnego stanu zdrowia po 18 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego, oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 była predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym. Natomiast zmiana mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D stanowiła eksploracyjny drugorzędowy punkt końcowy. *Compliance* dla QLQ-C30, QLQ-OES18 oraz EQ-5D-5L w obu ramionach w 18 tygodniu badania wyniosło $\geq 90\%$. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia/ogólnym stanie zdrowia dla porównania PEM+ChT vs PLC+ChT po 18 tygodniach leczenia względem stanu wyjściowego różnic, różnica LSM (95% CI): -0,10 (-3,40-3,20), $p = 0,9530$.

Metges 2022 (abstrakt konferencyjny)

W badaniu KEYNOTE-590 dla okresu obserwacji o medianie wynoszącej 34,8 m-ca mediana przeżycia całkowitego (OS) była istotnie statystycznie dłuższa w grupie PEM+ChT w porównaniu do grupy PLC+ChT: HR=0,73, 95% CI: 0,63-0,86 (w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,73 (95% CI: 0,55-0,99)). Wyniki dla poszczególnych grup pacjentów przedstawiały się następująco: ESCC CPS ≥ 10 : HR=0,59 (95% CI: 0,45-0,76), ESCC: HR=0,73 (95% CI, 0,61-0,88), CPS ≥ 10 : HR 0,64 (95% CI, 0,51-0,80). Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł w obu ramionach badania odpowiednio 26,3% vs 16,1%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była statystycznie istotnie dłuższa w grupie PEM+ChT w porównaniu do grupy ChT. Wyniki dla poszczególnych grup pacjentów: ESCC: HR=0,65 (95% CI, 0,54-0,78), CPS ≥ 10 : HR=0,51 (95% CI, 0,41-0,65), wszyscy pacjenci: HR=0,64 (95% CI, 0,55-0,75).

Odsetek 2-letnich przeżyć wolnych od progresji (PFS) wyniósł 11,6% vs 3,3%. Odsetek potwierdzonych ORR 45,0% (25 CR [6,7%]) vs 29,3% (9 CR [2,4%]), z medianą czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynoszącą odpowiednio 8,3 vs 6,0 m-ca. U 20% vs 6% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymała się co najmniej 24 m-ce.

Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem 3-5 stopnia odnotowano u 72% pacjentów z grupy PEM+ChT i 68% pacjentów z grupy ChT. Przerwanie leczenia z powodu AEs wystąpiło odpowiednio u 21% vs 12% pacjentów.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia/ogólnym stanie zdrowia dla porównania PEM+ChT vs PLC+ChT po 18 tygodniach leczenia względem stanu wyjściowego różnic, różnica LSM (95% CI): -0,10 (-3,40-3,20). W kwestionariuszu QLQ-OES18 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść PEM+ChT dla domeny ból (LSM: -2,94; 95% CI, -5,86 to -0,02) oraz dysfagia-5,54; 95% CI, -10,92 to -0,16).

Według autorów powyższego doniesienia konferencyjnego wyniki pochodzące z dodatkowych 12 miesięcy obserwacji [względem wyników przedstawionych publikacji pełnotekstowej Sun 2021 – przyp. analityka] potwierdzają istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie OS, PFS i ORR u pacjentów przyjmujących PEM+ChT w porównaniu do pacjentów przyjmujących ChT, a także akceptowalny profil bezpieczeństwa i stabilną jakość życia u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

³⁵ W AKL nie uwzględniono wyników dla jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L, mimo że abstrakt konferencyjny Mansor 2021 został włączony do przeglądu wnioskodawcy. Tymczasem wartości użyteczności stanu zdrowia oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-590 są podstawą przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności-kosztów.

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

ChPL Keytruda

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (...).

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 2033 pacjentów z NDRP, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem przełyku lub potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (52%), nudności (52%), zmęczenie (37%), zaparcia (34%), neutropenia (33%), biegunka (32%), zmniejszenie łaknienia (30%), i wymioty (28%). Działania niepożądane stopni 3-5 (...) u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię (...).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych innych niż ujęte w aktualnej ChPL Spravato).

Źródło: <https://urpl.gov.pl/pl>

4.3. Komentarz Agencji

W badaniu KEYNOTE-590 wykazano, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) statystycznie istotnie wydłuża medianę przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca (IQR 19,6–27,1) otrzymano następujące wyniki: 12,4 m-ca vs 9,8 m-ca, OR (95%CI) = 0,73 (0,62; 0,86) dla populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, 13,9 m-ca vs 8,8 m-ca, OR (95%CI) = 0,57 (0,43; 0,75) w przypadku subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Ponadto zaobserwowano, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii nie wpływa na jakość życia.

Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły odpowiednio u 8% i 10% pacjentów w obu ramionach badania. W obu grupach prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z czego u 2/3 pacjentów występowały nudności. W grupie przyjmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią u jednej czwartej pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o szczególnej uwadze (w grupie komparatora – u 12% pacjentów), z czego najczęściej odnotowano niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i nadczynność tarczycy.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że powyższe wyniki dotyczą porównania tylko z jednym schematem chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

5. Cena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy 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 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz analiza efektywności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią, porównano z chemioterapią stosowaną samodzielnie. W ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki dla schematu PEM + cisplatyna + 5-fluorouracyl (5-FU). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące porównania:

- PEM + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs 5-FU + oksaliplatyna,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs paklitaksel+ karboplatyna,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs kapecytabina + oksaliplatyna,
- PEM + FOLFOX³⁶ (oksalipiatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + XELOX (oksalipiatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + wszystkie schematy terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy vs mieszane schematy chemioterapii.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej dla wariantu podstawowego przedstawiono w ramach uzupełnienia analiz. Są one zbliżone do wartości uzyskanych w perspektywie NFZ – różnica w wartościach ICUR oraz ICER wynosi [redacted]³⁷. Współpłacenie świadczeniobiorcy występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w analizie. W związku z tym, że różnica pomiędzy perspektywą wspólną i NFZ jest bliska 0 odstępiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy (25-letni).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

³⁶ W skład schematu FOLFOX wchodzi także kwas folinowy, ale jako że nie ma on działania przeciwnowotworowego, a jedynie pełni funkcję pomocniczą, został pominięty w wykazie substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych w analizach Wnioskodawcy.

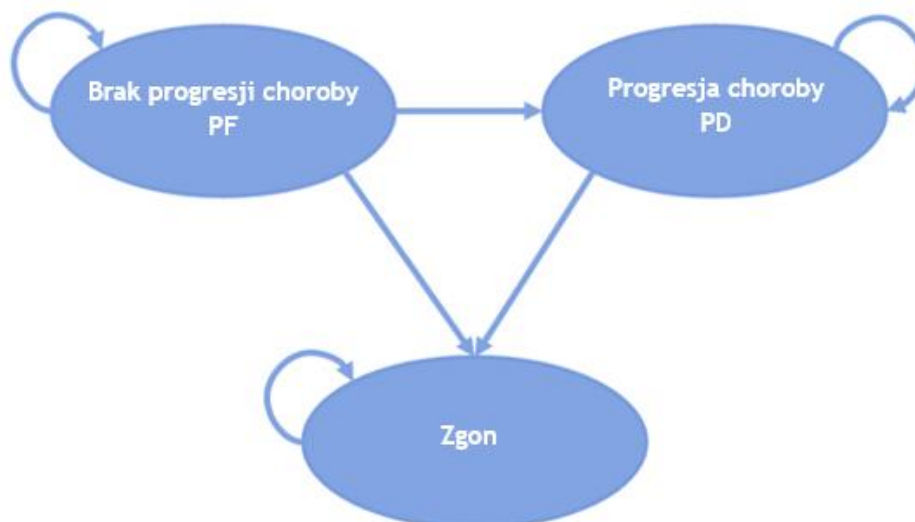
³⁷ Wariant z analizą wspólną został umieszczony w piśmie MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o. z dnia 28.03.2022 r. dot. uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych.

Model

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o adaptowany do warunków polskich model typu PSM (ang. *Partitioned survival model*) stworzony w programie Microsoft Excel, w którym uwzględniono 3 stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PF),
- progresja choroby (PD),
- zgon.

W modelu uwzględniono tygodniowe cykle (tj. 7 dni) oraz uwzględniono korektę połowy cyklu. Schemat modelu podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono poniżej.



Rycina 1. Schemat modelu wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

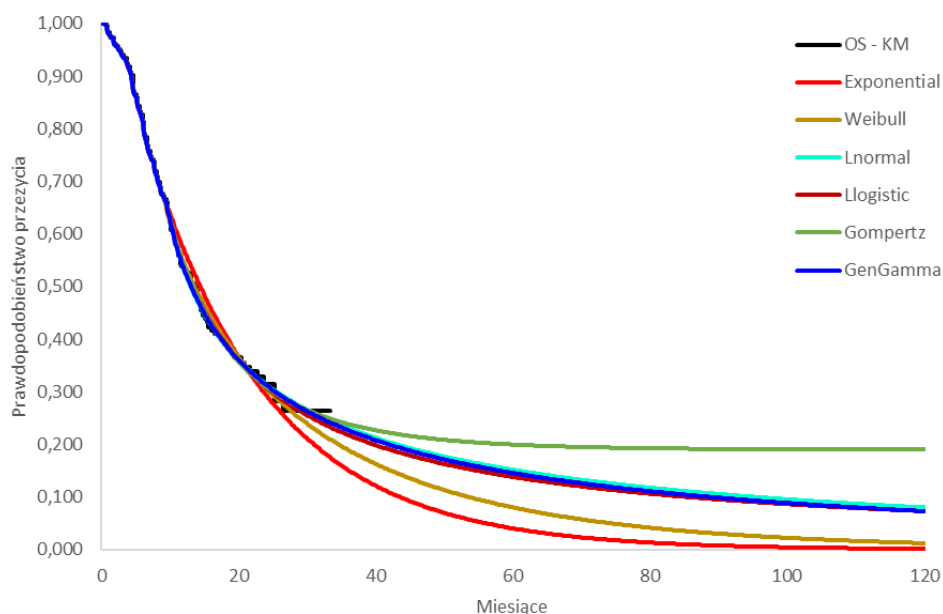
Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU w porównaniu z samą chemioterapią, tj. cisplatyną + 5-FU, w populacji pacjentów z rakiem przełyku oraz gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, uzyskano w oparciu o dane z badania KEYNOTE-595 (szczegóły: rozdz. 4). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla schematów przetestowanych w ramach analizy wrażliwości przyjęto takie same parametry kliniczne jak te uzyskane w badaniu KEYNOTE-590 w ramieniu interwencji oraz komparatora.

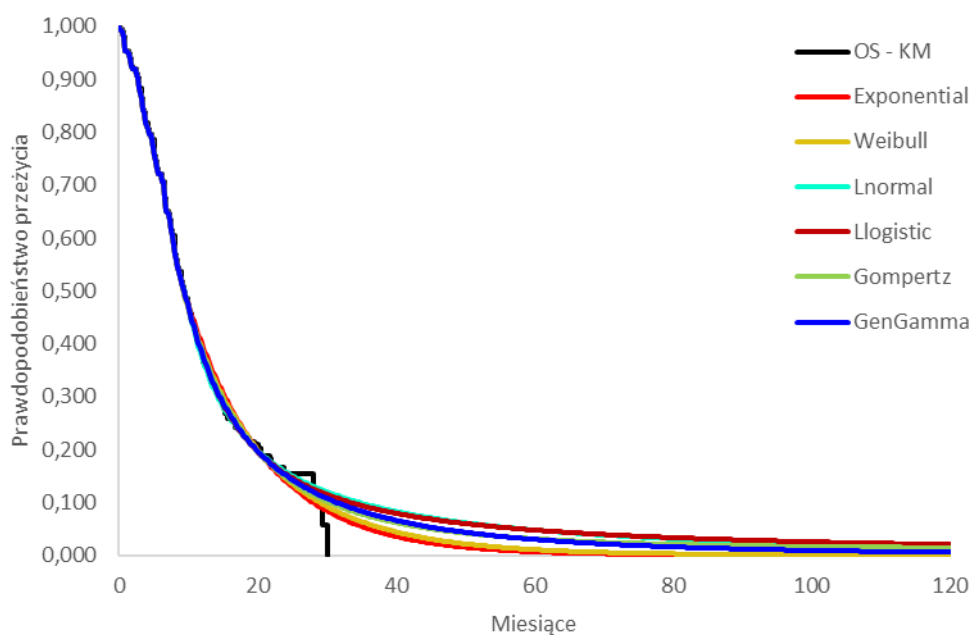
W celu ekstrapolacji danych poza horyzont badania klinicznego do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano 6 rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny Gomperta, i uogólniony gamma). W modelu uwzględniono dwa podejścia w zakresie ekstrapolacji danych:

- podejście dwustopniowe, w przypadku którego do zdefiniowanego punktu odcięcia wykorzystywana jest krzywa Kaplana-Meiera, a od zdefiniowanego punktu odcięcia, wykorzystywane są krzywe parametryczne (analiza podstawowa),
- podejście jednostopniowe, w przypadku którego w całym horyzoncie analizy wykorzystywane są krzywe parametryczne (analiza wrażliwości).

Na wykresach poniżej przedstawiono dopasowane krzywe dla przeżycia całkowitego. W analizie podstawowej wykorzystano krzywe o najlepszym stopniu dopasowania ocenionego przy wykorzystaniu algorytmu opisanego w dokumencie NICE Decision Support Unit (NICE DSU) (Latimer 2013).



Rycina 2. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia pembrolizumabu + cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS ≥ 10



Rycina 3. Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, OS – modele parametryczne dopasowane do ramienia cisplatyny + 5-FU, pacjenci z CPS ≥ 10

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cisplatyna, 5-fluorouracyl + koszty substancji uwzględnionych w ramieniu mieszanych chemioterapii — dane testowane w ramach analizy wrażliwości, tj. koszt paklitakselu, karboplatyny, oksaliplatyny, kapecytabiny) oraz w II linii leczenia (docetaksel, 5-FU, irynotekan, oksaliplatyna, paklitaksel),
- koszt testów PD-L1,
- koszt podania leków,
- koszt monitorowania stanu pacjenta przed progresją i po progresji choroby,

- koszt opieki paliatywnej,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Keytruda będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, [REDAKTOWANE]. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Koszty produktu leczniczego Keytruda

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

CZN – cena zbytu netto; **CHB** – cena hurtowa brutto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **PO** – poziom odpłatności; **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania

W tabeli poniżej scharakteryzowano koszty substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia. W analizie podstawowej podczas wyznaczania zużycia zasobów i docelowo kosztów uwzględniono dane dotyczące intensywności dawkowania uzyskane na podstawie wyników badania KEYNOTE-590. W przypadku związków platyny założono taką samą intensywność dawkowania jak dla cisplatyny, natomiast w przypadku paklitakselu i kapecytabiny przyjęto taką samą intensywność dawkowania jak dla 5-FU. Koszt mieszanej chemioterapii został wyznaczonych z użyciem odsetków wskazanych przez eksperta klinicznego.

Tabela 23. Koszty interwencji oraz komparatora (wariant podstawowy oraz wrażliwości) (na podstawie AE podmiotu odpowiedzialnego, rozdz. 2.6)

Schemat	Substancja czynna	Koszt perspektywa NFZ [PLN]	Źródło	
			Koszt	Zużycie zasobów
Koszty technologii wnioskowanej i leków stosowanych w ramieniu interwencji – cykl terapii z uwzględnieniem intensywności dawkowania				
PEM + Cisplatyna + 5-FU	Pembrolizumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Pembrolizumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Cisplatyna	41,91	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie i intensywność zgodnie z badaniem KEYNOTE-590: – cisplatyna podawana w dawce 80 mg/m ² w 1. dniu cyklu co 3. tygodnie, – intensywność: 58,2%
	5-FU	69,35	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie i intensywność zgodnie z badaniem KEYNOTE-590: – 5-FU podawany w dawce 800 mg/m ² w dniach 1-5 co 3 tygodnie, – intensywność: 71,8%
	PEM ([REDAKTOWANE]) + Cisplatyna + 5-FU	[REDAKTOWANE]	-	-
FOLFOX*	Oksaliplatyna	40,02	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 85 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie, – intensywność: 58,2%
	5-FU	41,61	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN; 200 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie – intensywność: 71,8%

Schemat	Substancja czynna	Koszt perspektywa NFZ [PLN]	Źródło	
			Koszt	Zużycie zasobów
	PEM () + oksaliplatyna + 5-FU		-	Z uwagi na różnicę w długości cyklu przyjęto koszt 3-tygodni terapii.
XELOX	Oksaliplatyna	61,20	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 130 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, intensywność: 58,2%
	Kapecytabina	141,21	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 1000 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, intensywność: 71,8%
	PEM () + oksaliplatyna + kapecytabina		-	-
Schemat mieszany	PEM () Cisplatyna + 5-FU oksalipiatyna + 5-FU oksalipiatyna + kapecytabina		Średni koszt 3-tygodniowy terapii ważony udziałami w oparciu o opinię eksperta klinicznego: - -	-
Koszty komparatora – cykl terapii z uwzględnieniem intensywności dawkowania				
Cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna	46,95	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	Dawkowanie i intensywność zgodnie z badaniem KEYNOTE-590: - cisplatyna podawana w dawce 80 mg/m ² w 1. dniu cyklu co 3. tygodnie, - intensywność: 65,2%
	5-FU	74,27	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	Dawkowanie i intensywność zgodnie z badaniem KEYNOTE-590: - 5-FU podawany w dawce 800 mg/m ² w dniach 1-5 co 3 tygodnie, - intensywność: 76,9%
	Cisplatyna + 5-FU	121,22	-	-
FOLFOX*	Oksaliplatyna	44,83	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 85 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie, - intensywność: 65,2%
	5-FU	44,56	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN; 200 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie, - intensywność: 76,9%
	Oksaliplatyna + 5-FU	89,39	-	-
XELOX	Oksaliplatyna	68,56	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 130 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, - intensywność: 65,2%
	Kapecytabina	151,24	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	- Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 1000 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, - intensywność: 76,9%
	Kapecytabina + oksaliplatyna	219,81	-	-

Schemat	Substancja czynna	Koszt perspektywa NFZ [PLN]	Źródło	
			Koszt	Zużycie zasobów
Paklitaksel + karboplatyna	Paklitaksel	94,61	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 200 mg/m ² co 3 tygodnie, intensywność: 76,9%
	Karboplatyna	100,25	Komun kat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: 400 mg/m ² co 3 tygodnie, intensywność: 65,2%
	Paklitaksel + karboplatyna	194,86	-	-
Schemat mieszany	Cisplatiną + 5-FU oksaliplatiną + 5-FU oksaliplatiną + kapecytabina Paklitaksel + karboplatyna	157,03	Średni koszt 3-tygodniowy terapii ważony udziałami w oparciu o opinię eksperta klinicznego: [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	-

* W skład schematu FOLFOX wchodzi także kwas folinowy, ale jako że nie ma on działania przeciwnowotworowego, a jedynie pełni funkcję pomocniczą, został pominięty w wykazie substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych w analizach Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej wykorzystano użyteczności uzyskane w badaniu KEYNOTE-590 mierzone skalą EQ-5D-5L. W modelu wykorzystano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, przy zastosowaniu liniowego modelu mieszanego (ang. *linear mixed-effect model*, LMM), który uwzględnił wskaźniki czasu do zgonu (tj. 0-29, 30-89, 90-179, 180-359 lub ≥ 360 dni do zgonu), obecność/brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych powyżej 3. stopnia oraz efekty losowe na poziomie pacjenta. Dodatkowo przeprowadzono mapowanie w celu przekształcenia danych z kwestionariusza EQ-5D-5L na zalecany przez NICE kwestionariusz EQ-5D-3L.

Wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy

Czas do zgonu [dni]	Wartość użyteczności
≥ 360	0,855
(180, 360)	0,814
(90, 180)	0,748
(30, 90)	0,647
<30	0,499

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1.1. CUA

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant ██████████		Wariant ██████████	
	PEM + cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna + 5-FU	PEM + cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna + 5-FU
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████		██████████	
ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w miejsce cisplatyny z 5-FU ██████████. Oszacowany ICUR dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU wyniósł ██████████

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono porównanie z innymi schematami chemioterapii:

- PEM + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs 5-FU + oksaliplatyna,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs paklitaksel+ karboplatyna,
- PEM + cisplatyna + 5-FU vs kapecytabina + oksaliplatyna,
- PEM + FOLFOX (oksalipatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + XELOX (oksalipatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii,
- PEM + wszystkie schematy terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy vs mieszane schematy chemioterapii.

Przyjęto takie same parametry kliniczne uzyskane w badaniu KEYNOTE-590, tj. analogiczne w ramieniu interwencji i komparatora, schematy uwzględnione w analizie wrażliwości względem schematów w analizie podstawowej różniły się jedynie kosztami chemioterapii. ██████████

5.2.1.2. CEA

Wnioskodawca w ramach AE przedstawił dodatkowo analizę efektywności kosztów. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie 25 lat

³⁸ 166 758 PLN/QALY (<https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>)

został oszacowany na poziomie [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, tj. cisplatiną + 5-FU, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8, 3.1.2 oraz 3.1.3). Zestawienia parametrów analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 2.8.1 oraz 2.8.2 AE wnioskodawcy.

5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie [REDACTED] analizy.

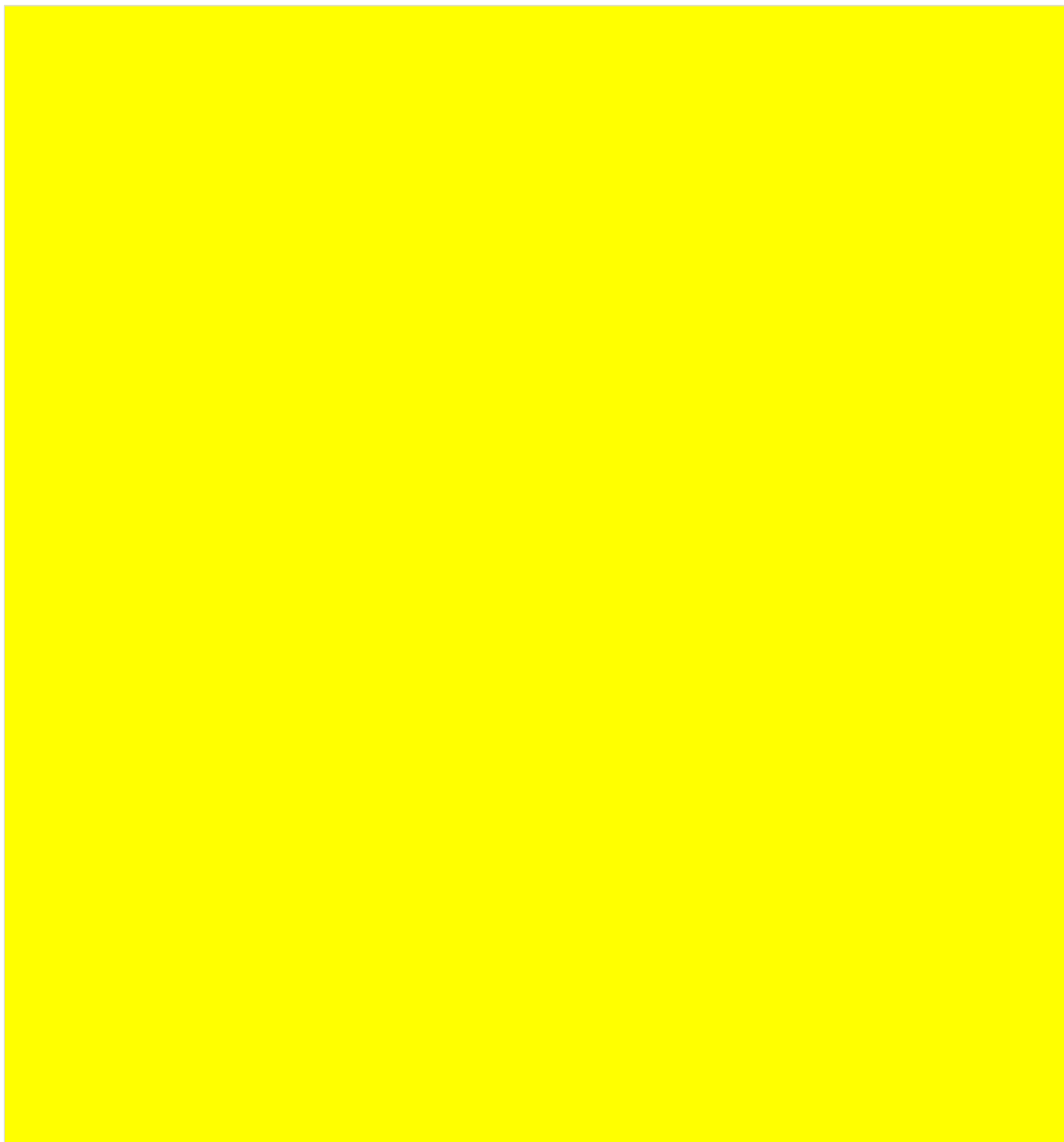
Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [REDACTED]. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od [REDACTED]. Współczynnik ICUR przyjmował wartości [REDACTED].

Analiza scenariuszy wykazała, że [REDACTED].

W perspektywie płatnika publicznego największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie [REDACTED].

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na rycinie poniżej.

³⁹ 166 758 PLN/QALY (<https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatku-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>)



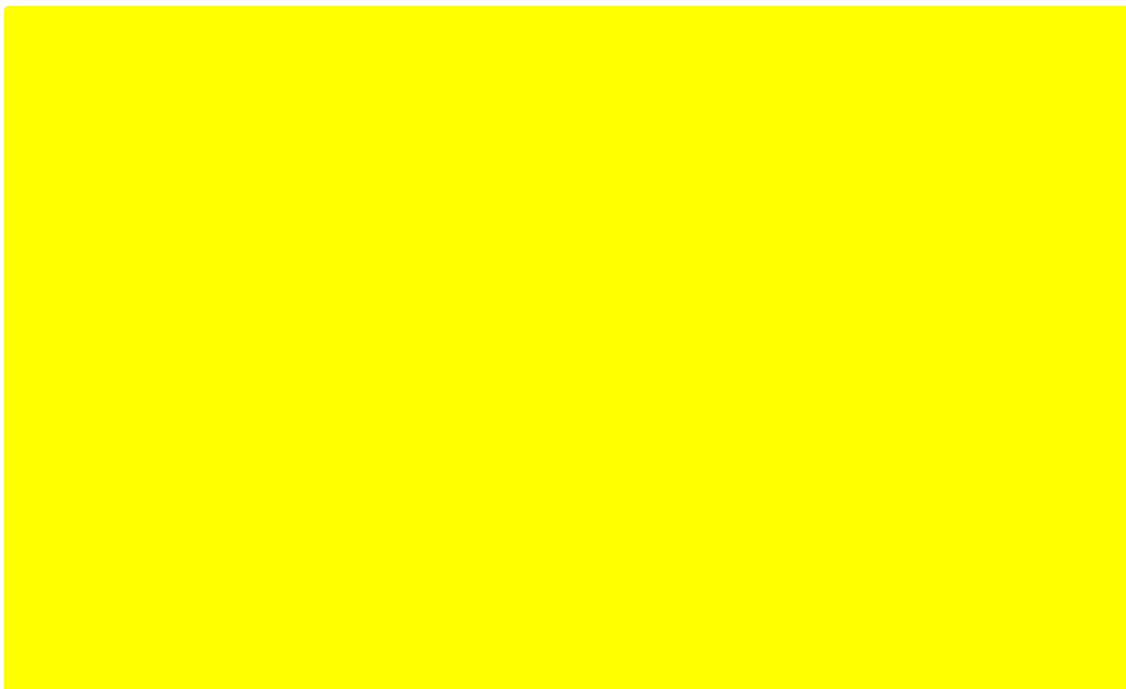
Rycina 4. Wykres tornado dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU. Perspektywa płatnika publicznego [redacted]. Poszczególne scenariusze zostały scharakteryzowane w tabeli poniżej.

Tabela 26. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości (na podstawie w AE wnioskodawcy (tabela 39, s. 59-63))

Scenariusz	Opis
A	Koszty i efekty: 0%
B1	Horyzont czasowy: 10 lat
B2	Horyzont czasowy: 40 lat
C	Korekta połowy cyklu: Nie
D1	OS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Gompertza
D2	OS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model log-logistyczny
D3	OS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 40. tygodniu, model Weibulla
D4	OS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 32. tygodniu, model log-logistyczny
D5	OS: Jednostopniowe dopasowanie, model log-logistyczny
D6	OS: Uwzględnienie efektu słabnięcia korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii
E1	PFS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model log-normlany
E2	PFS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model uogólniony gamma
E3	PFS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 10. tygodniu, model Gompertza
E4	PFS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model log-logistyczny
E5	PFS: Dwustopniowe dopasowanie z punktem odcięcia w 37. tygodniu, model wykładniczy
F	AEs związane z leczeniem
G1	Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia
G2	Nieuwzględnienie dekrementu dla AEs
H1	Krzywa ToT: Model Weibulla w przypadku pembrolizumabu i 5-FU
H2	Krzywa ToT: Model wykładniczy w przypadku pembrolizumabu i 5-FU
H3	Krzywa ToT: Model Gompertza w przypadku pembrolizumabu i 5-FU
I	Intensywność dawkowania leków stosowanych w I linii: Nie
J	Uwzględnienie kosztów leczenia II linii: Nie
K	100% pacjentów stosuje pembrolizumab 400 mg dawkowany co 6 tygodni
L	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia Pembrolizumab + chemioterapia: 100% Chemioterapia: 100%
M	Koszt opieki terminalnej: Nie
N1.1	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii
N1.2	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs 5-FU + oksaliplatyna
N1.3	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs paklitaksel+ karboplatyna
N1.4	Porównanie pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs kapecytabina + oksaliplatyna)
N2	Porównanie pembrolizumab + FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii
N3	Porównanie pembrolizumab + XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii
N4	Ważony wynik: pembrolizumab + wszystkie możliwe schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii

5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną, w perspektywie płatnika publicznego dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo [redacted]. Wyniki PSA dla ww. porównania zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rycina 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji): zależność różnicy w kosztach względem różnicy w efektach (QALY) dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU. Perspektywa płatnika publicznego [redacted]



Rycina 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji): zależność różnicy w kosztach względem różnicy w efektach (QALY) dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU. Perspektywa płatnika publicznego [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	<p>Wnioskowaną technologię porównano z szeregiem schematów stosowanych w chemioterapii, w tym schematem mieszanym. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności klinicznej interwencji oraz komparatora uzyskano z jednego badania KEYNOTE-590 oceniającego schemat PEM + cisplatyna + 5-FU względem cisplatyny + 5-FU.</p> <p>Uwzględnione w analizie schematy zostały oparte o opinię jednego eksperta klinicznego, który wskazał cztery schematy stosowane w populacji docelowej. Natomiast zgodnie z opinią otrzymaną od prof. Elżbiety Starosławskiej mogą być stosowane również inne schematy chemioterapii.</p> <p>Należy zauważyć, że dane NFZ wskazują na niski udział w schematów dodatkowych w populacji docelowej względem schematów uwzględnionych w analizie podstawowej.</p> <p>Warto przy tym zaznaczyć, że zgodnie z informacjami zawartymi w PBAC 2021 Public Summary Document ze względu na złożoność różnych schematów, schemat cisplatyna + 5-FU został uwzględniony jako reprezentatywny dla wszystkich alternatywnych schematów chemioterapii, w tym XELOX/CAPOX i FOLFOX. Z kolei w rekomendacji NICE 2021 eksperci kliniczni wskazali, że terapia składająca się z dwóch substancji byłaby odpowiednim komparatorem, a potrójna terapia nie jest już standardem leczenia, ponieważ nie zapewnia dodatkowej skuteczności i zwięźsza toksyczność.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Oprócz analizy użyteczności kosztów, dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do chemioterapii cisplatyna + 5-FU, nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności dla pozostałych uwzględnionych schematów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (25-letni), dodatkowo w [REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane w badaniu KEYNOTE-590, z uwagi na to, że odnalezione, opublikowane dane nie odpowiadały w pełni populacji wnioskowanej.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną [REDACTED] oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (pełną treść ograniczeń przedstawiono w AE Wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. W analizie jako podstawowy komparator dla pembrolizumabu uwzględniono chemioterapię opartą na cisplatynie + 5-FU. W ramach analizy wrażliwości testowana porównanie z innymi schematami, wskazanymi przez eksperta klinicznego, jednak ramiona sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. W zakresie paramentów klinicznych uwzględniono dane z badania KEYNOTE-590.

Komentarz Analityka Agencji:

Uwzględnione w analizie schematy zostały oparte o opinię jednego eksperta klinicznego, który wskazał cztery schematy stosowane w populacji docelowej. Natomiast zgodnie z opinią otrzymaną od prof. Elżbiety Starosławskiej mogą być stosowane również inne schematy chemioterapii (szczegółowo rozdz. 3.4.2).

Należy jednak przy tym zaznaczyć, że substancje czynne uwzględnione w analizach wnioskodawcy były najczęściej stosowane u pacjentów z rozpoznaniem C15 (wraz z kodami rozszerzającymi) oraz C16.0 w 2020 r. (szczegóły: Tabela 6). Natomiast substancje czynne wskazane w schematach przez eksperta, a nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy, zastosowano u mniejszej liczby pacjentów z rozpoznaniem C15 (wraz z kodami rozszerzającymi) oraz C16.0 w 2020 r.: epirubicyna (N=107), mitomicyna (N=2), metotretsat (N=2), bleomycyna (N=0), doksorubicyna (N=14).

Ponadto, że zgodnie z informacjami zawartymi w PBAC 2021 Public Summary Document ze względu na złożoność różnych schematów, schemat cisplatyna + 5-FU został uwzględniony jako reprezentatywny dla wszystkich alternatywnych schematów chemioterapii, w tym XELOX/CAPOX i FOLFOX. Z kolei w rekomendacji NICE 2021 eksperci kliniczni wskazali, że terapia składająca się z dwóch substancji byłaby odpowiednim komparatorem, potrójna terapia nie jest już standardem leczenia, ponieważ nie zapewnia dodatkowej skuteczności i zwiększa toksycność.

2. Czas trwania leczenia w II linii przyjęto na podstawie informacji raportowanych w badaniu KEYNOTE-590. W przypadku schematów złożonych, tj. irynotekan + 5-FU i FOLFOX (oksaliplatyna + 5FU), ze względu na brak adekwatnych danych, czas trwania leczenia powyżej wymienionymi schematami przyjęto na takim samym poziomie, odpowiednio jak dla monoterapii irynotekaniem i monoterapii oksaliplatyną.
3. W modelu założono, że tylko terapie stosowane w I linii leczenia mają wpływ na otrzymywane wyniki kliniczne. Nie modelowano skuteczności leczenia dla terapii stosowanych w II linii leczenia, jednak uwzględniono jej koszty. Wpływ kolejnych linii leczenia na przeżycie całkowite pacjentów został uwzględniony w ramach krzywych OS z badania KEYNOTE-590, w którym pacjenci po progresji choroby otrzymywali kolejne linie leczenia.

Komentarz Analityka Agencji:

Produktem leczniczym, który jest zarejestrowany we wskazaniu obejmującym oceniane wskazanie jest Opdivo, stosowany w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 . Lek jest również wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny (II linia leczenia) i został oceniony przez Agencję ww. wskazaniu.

Z uwagi na to, że niwolumab nie jest refundowany w populacji docelowej, nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy, podejście uznano za prawidłowe.

4. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu finansującego świadczenie ze środków publicznych (NFZ), z uwagi na to, że w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, a wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome. Wyniki z perspektywy wspólnej dla wariantu podstawowego

przedstawiono w ramach uzupełnienia. Są one zbliżone do wartości uzyskanych w perspektywie NFZ – różnica w wartościach ICUR oraz ICER wynosi [REDACTED].⁴⁰

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (pełną treść ograniczeń przedstawiono w AE Wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-590, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy.

Komentarz Analityka Agencji:

Analiza scenariuszy wykazała, że [REDACTED]

W perspektywie płatnika publicznego największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie [REDACTED]

Zgodnie z danymi przedstawionymi w AE modele uzyskane w wyniku podejścia jednostopniowego przyczyniały się do niedoszacowania OS w ciągu pierwszych 8 miesięcy dla obu ramion leczenia (porównanie względem danych uzyskanych z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-590), wobec czego w ramach analizy podstawowej wykorzystano dwustopniową metodę ekstrapolacji danych.

W oparciu o statystyki AIC i BIC oraz wizualne dopasowanie modelu, jako najlepiej dopasowany model parametryczny, zarówno dla ramienia pembrolizumab + chemioterapia, jak i ramienia samej chemioterapii, wybrano model log-normalny. Należy zwrócić uwagę, że w rekomendacji NICE 2021 zaznaczono, że preferowanym scenariuszem ERG był log-logistyczny model dwustopniowy razem z uwzględnieniem zanikania efektów terapeutycznych w ramieniu pembrolizumab + chemioterapia, że po 5 latach leczenia, korzyść terapeutyczna w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii zanika liniowo, tak by po 7 latach leczenia, zrównać się całkowicie z krzywą OS dla ramienia chemioterapii (HR=1). Model log-logistyczny dopasowany do krzywej OS został uwzględniony jako wariant podstawowy zarówno w analizach przekazanych NICE jak i PBAC.

Dla modelu log-logistycznego dopasowanego do OS z punktem odcięcia w 40. tygodniu (2. najlepiej dopasowany model w ramieniu pembrolizumabu zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC)

Uwzględnienie zanikania korzyści [REDACTED]

2. W przypadku schematów z udziałem cisplatyny, czas trwania terapii cisplatyną ograniczono do 6 cyklu (zgodnie z dawkowaniem zastosowanym w badaniu KEYNOTE-590). Spośród wszystkich dostępnych w Polsce związków platyn (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna), cisplatyna należy do najbardziej nefrotoksycznych leków cytotoksycznych. W ramach niniejszej analizy, przyjęto konserwatywne założenie, że związki platyny inne niż cisplatyna (ze względu na niższą nefrotoksyczność), stosowane są bez żadnych ograniczeń czasowych zarówno w ramieniu pembrolizumabu jak i w ramieniu komparatora rozumianego jako chemioterapie mieszane.
3. Wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa

⁴⁰ Wariant z analizą wspólną został przedstawiony w piśmie MSD Polska Dystrybucja Sp. z o. o. z dnia 28.03.2022 r. dot. uzupełnienia analiz farmakoekonomicznych.

dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie). Stosowanie obu schematów dawkowania jest zgodnie z ChPL leku Keytruda.

4. W analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-590. W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta. Głównym ograniczeniem wykorzystania podejścia opartego na wartościach użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta jest fakt, że rekordów zmierzonych w ciągu 360 dni od daty cenzurowania danych z zakresu przeżycia całkowitego, nie można przypisać do kategorii czasu do zgonu ze względu na niepewną datę zgonu pacjenta. Jednak należy podkreślić, że w przypadku daty odcięcia danych: 2 lipca 2020 r., 571 z 749 pacjentów (76,2%) miało znaną datę zgonu (populacja ITT). Spośród wszystkich 5 744 pomiarów EQ-5D-5L tylko 318 (5,54%) miało nieznaną kategorię czasu do śmierci. W związku z powyższym, niepewność co do wartości użyteczności z powodu nieznanymi datami zgonu jest stosunkowo niska. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano zestaw wartości użyteczności wyznaczonych w oparciu o stan zdrowia pacjenta.
5. Ze względu na brak możliwości samodzielnego oszacowania wartości użyteczności z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności, w modelu zaimplementowano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem zestawu użyteczności dla pacjentów z Anglii.

Komentarz Analityka Agencji

Użyteczności uwzględnione w modelu są niższe niż wartości użyteczności w populacji ogólnej w przedziale wiekowym 55-64⁴¹ mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (Golicki 2015). Dla grupy najbardziej oddalonej od śmierci (czas do zgonu ≥ 360) były nieznacznie niższe niż w populacji ogólnej 0,855 vs 0,861, wartości te jednak znacznie spadają wraz z krótszym czasem do zgonu. Nie jest jednak możliwe zweryfikowanie czy metoda wykorzystywana przez Wnioskodawcę prowadziłaby do wiarygodnych wartości użyteczności przy wykorzystaniu polskiego zestawu wartości użyteczności.

6. W przypadku kosztów monitorowania I linii leczenia, zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym (pembrolizumab) jak i samej chemioterapii, przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony w oparciu o dane raportowane we wnioskowanym PL), 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.
7. W przypadku tomografii komputerowej wykonywanej po progresji choroby, ankietowany ekspert kliniczny, podał, że po II linii leczenia pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej. W modelu nie było możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia po progresji choroby dla pacjentów stosujących aktywne leczenie w II linii i dla pacjentów, którzy nie stosują leczenia w II linii. W związku z powyższym, konserwatywnie, założono, że po progresji choroby pacjenci nie mają wykonywanej tomografii komputerowej (założenie, przyczyniające się do redukcji kosztów w ramieniu komparatora, ponieważ więcej pacjentów z ramienia komparatora przechodzi do stanu po progresji choroby).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez

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

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań obserwacyjnych dla technologii wnioskowanej w ocenianym wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast dane długoterminowe, w których oceniano wyniki u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem przełyku. Zgodnie z odnalezionymi danymi wśród pacjentów z odległymi przerzutami

⁴¹ wejściowy wiek pacjentów w modelu wynosi 60,8 lat.

5-letni przeżycie wynosi 3,8% (Gavin 2012), 5% (ACS 2020, Wu 2017, Tanaka 2010) oraz 5,4% (Wu 2016), natomiast 10-letnie przeżycie wynosi 3,5% (Wu 2016). Powyższe wyniki są zbliżone do uzyskanych w ramach ekstrapolacji danych z zakresu OS. Po dopasowaniu modelu log-normalnego (dwustopniowe podejście z punktem odcięcia w 40. tygodniu) 5-letnie i 10-letnie przeżycie, w przypadku ramienia chemioterapii wyniosło odpowiednio 4,8% i 1,7%.

Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W ramach dodatkowego przeglądu stron agencji HTA zidentyfikowano dwie analizy, tj. NICE 2021 i CADTH 2021. W obu powyżej wymienionych analizach zastosowano model ekonomiczny, który wykorzystano również w ramach niniejszej AE.

W analizach wykazano że leczenie pembrolizumabem + chemioterapią jest droższe od leczenia samą chemioterapią, ale wiąże się z przyrostem QALY, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Nie wykryto błędów w strukturze modelu.

Komisja ERG zaakceptowała sposób ekstrapolacji danych z zakresu OS przyjęty przez autorów modelu. Komisja uznała, że wartości użyteczności oszacowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, są częściej wykorzystywane w modelach, w których oceniane są choroby onkologiczne i, że ten zestaw użyteczności powinien zostać uwzględniony w ramach analizy podstawowej. W ramach niniejszej analizy, za autorami modelu, jako wariant podstawowy uwzględniono wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

Zidentyfikowano natomiast pewne braki w przedstawionej walidacji konwergencji. Należy zaznaczyć, że w analizach przedłożonych do CADTH, NICE oraz PBAC w analizie podstawowej wykorzystano model log-logistyczny dopasowany do krzywej OS, w niniejszej analizie jako model podstawowy uznano krzywą log-normalną (zgodnie z kryteriami informacyjnymi BIC i AIC). Ponadto zarówno w rekomendacji CADTH 2021 oraz NICE 2021 wskazano, że aby zbadać niepewność związaną z ekstrapolacją OS, jako w wariancie podstawowym analizy należy uwzględnić zanikanie efektu terapeutycznego pembrolizumabu. W niniejszej analizie ww. wariant uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W przedstawionej przez wnioskodawcę walidacji nie odniesiono się do powyższych różnic.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska wskazała dodatkowe schematy, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Mianowicie w nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym raku gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego HER2-ujemnego oprócz skojarzenia cisplatyny i fluorouracylu z radioterapią wskazała dodatkowo chemioterapię ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl). W przypadku nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka przełyku standardem postępowania jest radiochemioterapia oparta na pochodnych platyny – cisplatyna (DDP) oraz pochodnych fluoropirymidyny- fluorouracyl (5FU) – wówczas dawka radioterapii wynosi 50Gy/g, dawka frakcyjna 1,8Gy; bądź chemioterapia oparta na karboplatynie (CBDCA) i paklitakselu (PXL) – wówczas dawka sumaryczna radioterapii wynosi 41,4 Gy/g podana w 23 frakcjach. Natomiast w opinii eksperta w przerzutowym raku przełyku najczęściej stosowane schematy chemioterapii to: FP – 5-fluorouracyl, cisplatyna; MF – mitomycyna, fluorouracyl; MBC – metotreksat, bleomycyna, cisplatyna oraz FAP – fluorouracyl, doksorubicyna, cisplatyna.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty przypadające na 3 tygodnie chemioterapii. Schematy trójskładnikowe chemioterapii wskazane przez eksperta są droższe niż schematy dwuskładnikowe, [redacted]. Ponadto dane NFZ wskazują na niski udział wymienionych schematów w populacji docelowej – liczba pacjentów (N) z rozpoznaniem C15 (wraz z kodami rozszerzającymi) oraz C16.0 w 2020 r., u których zrefundowano poszczególne substancje czynne kształtuje się następująco: epirubicyna (N=107), mitomycyna (N=2), metotreksat (N=2), bleomycyna (N=0), doksorubicyna (N=14). Biorąc pod uwagę powyższe uwzględnienie dodatkowych schematów [redacted]

Tabela 28. Zestawienie kosztów 3-tygodniowej terapii pembrolizumabem, schematami chemioterapii uwzględnionymi w AE wnioskodawcy oraz schematami wskazanymi przez eksperta klinicznego (szczegóły rozdz. 3.4.2)

Schemat	Substancja czynna	Koszt 3 tyg. leczenia* – perspektywa NFZ [PLN]	Źródło	
			Koszt	Zużycie zasobów**
Pembrolizumab				
PEM ()	Pembrolizumab			Dawkowanie zgodne z ChPL Keytruda; intensywność dawkowania zgodna z badaniem KEYNOTE-590: 93,4%
Chemioterapia – schematy wskazane zarówno w AE wnioskodawcy jak i przez eksperta				
Cisplatyna + 5-FU	Cisplatyna + 5-FU	121,22	Komunikat NFZ – dane za wrzesień 2021	Dawkowanie i intensywność zgodnie z badaniem KEYNOTE-590: – cisplatyna podawana w dawce 80 mg/m ² w 1. dniu cyklu co 3. tygodnie, intensywność: 65,2% 5-FU podawany w dawce 800 mg/m ² w dniach 1-5 co 3 tygodnie, intensywność: 76,9%
Paklitaksel + karboplatyna	Paklitaksel + karboplatyna	194,86	Komunikat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: paklitaksel 200 mg/m ² co 3 tygodnie, intensywność: 76,9% Karboplatyna 400 mg/m ² co 3 tygodnie, intensywność: 65,2%
Chemioterapia – pozostałe schematy wskazane w AE wnioskodawcy				
FOLFOX [^]	Oksaliplatyna + 5-FU	134,09	Komunikat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: oksaliplatyna 85 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie, intensywność: 65,2% – 5-FU: 200 mg/m ² w dniach 1-2, dawkowanie co 2 tygodnie, intensywność: 76,9%
XELOX	Kapecytabina + oksaliplatyna	219,81	Komunikat NFZ – dane za wrzesień 2021	– Dawkowanie zgodne z wytycznymi NCCN: kapecytabina 130 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, intensywność: 65,2% – Oksaliplatyna 1000 mg/m ² 2x na dobę w dniach 1-14, dawkowanie co 3 tygodnie, intensywność: 76,9%
Chemioterapia – pozostałe schematy wskazane przez eksperta				
ECF	Epirubicyna + cisplatyna + 5-FU	322,8	Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022	Dawkowanie zgodne z PTOK 2015 – Epirubicyna 50 mg/m ² i.v., dzień 1. – Cisplatyna 60 mg/m ² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1. – Fluorouracyl 200 mg/m ² /dobę i.v. wlew ciągły, dzień 1.–21.
MF	Mitomycyna***	Nd.	nd	Zgodnie z opinią eksperta
	5-FU	193,3	Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022	1 cykl: mitomycyna 10 mg/m ² dożylnie w dniu 1, fluorouracyl 1000 mg/m ² /dzień dożylnie we wlewie ciągłym w dniach 1-4 i 29-32.
MBC	Metotreksat + bleomycyna + cisplatyna	418,6	Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022 Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2022 r. Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022	Zgodnie z opinią eksperta Co 21 dni: metotreksat 40 mg/m ² dożylnie w dniu 1 i 14, bleomycyna 10 jednostek/m ² domięśniowo w dniu 1, 8 i 15, cisplatyna 50 mg/m ² dożylnie w dniu 4.
FAP	5-FU + Doksorubicyna + Cisplatyna	97,75	Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022	Zgodnie z opinią eksperta Co 4 tygodnie: fluorouracyl 600 mg/m ² dożylnie w dniu 1 i 8, doksorubicyna 30 mg/m ² dożylnie w dniu 1, cisplatyna 75 mg/m ² dożylnie w dniu 1.

* Trzy tygodnie terapii z uwzględnieniem intensywności dawkowania dla chemioterapii uwzględnionej w analizach wnioskodawcy.

** W obliczeniach przyjęto powierzchnię ciała równą 1,79 m² zgodnie z charakterystyką pacjentów z krajów europejskich rekrutowanych do badania KEYNOTE-590 (źródło: AE Wnioskodawcy, s. 10).

*** Substancja czynna znajduje się w załączniku C.42, natomiast nie znajduje się na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2022 r.

[^] W skład schematu FOLFOX wchodzi także kwas folinowy, ale jako że jest substancją pomocniczą, został pominięty w wykazie substancji wchodzących w skład technologii opcjonalnych w analizach Wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU w horyzoncie 25-letnim (dożywotnym).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU wyniósł [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości oraz ograniczenia analizy.

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywie płatnika publicznego dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [REDACTED]. W przypadku

deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności wyniósł od ok. [REDACTED]

[REDACTED]. Współczynnik ICUR przyjmował wartości od [REDACTED]

Analiza scenariuszy wykazała, że [REDACTED]

W perspektywie płatnika publicznego największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie [REDACTED]

Główne ograniczeniami analizy stanowią opieranie się na opinii jednego eksperta w zakresie wielkości udziałów i schematów stosowanych w populacji docelowej oraz brak danych dotyczących skuteczności innych schematów chemioterapii poza PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU ocenianych w badaniu KEYNOTE-590, parametryzacji modelu dokonano wyłącznie w zakresie kosztów terapii.

Należy jednak zwrócić uwagę, że uzyskane wartości ICUR dla schematów alternatywnych [REDACTED]. Schematy trójskładnikowe wskazane przez eksperta są droższe niż schematy dwuskładnikowe, [REDACTED]. Ponadto, dane NFZ wskazują na ich niski udział w populacji docelowej względem schematów uwzględnionych w analizie podstawowej.

W oparciu o kryteria informacyjne AIC i BIC oraz wizualne dopasowanie modelu, jako najlepiej dopasowany model parametryczny dla OS, zarówno dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i ramienia samej chemioterapii wybrano model log-normalny. Należy zaznaczyć, że w rekomendacji NICE 2021 zaznaczono, że preferowanym scenariuszem ERG był log-logistyczny model dwustopniowy razem z uwzględnieniem zanikania efektów terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii, że po 5 latach leczenia, korzyść terapeutyczna w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii zanika liniowo, tak by po 7 latach leczenia, zrównać się całkowicie z krzywą OS dla ramienia chemioterapii (HR=1). Model log-logistyczny został wykorzystany w wariantach podstawowych również w analizach przedłożonych do CADTH oraz PBAC. Dla modelu log-logistycznego dopasowanego do OS z punktem odcięcia w 40. tygodniu [REDACTED]. Uwzględnienie zanikania efektów terapeutycznych również wiązało się [REDACTED].

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku *wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Odstąpiono od przeprowadzania dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta *ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda® (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (katalog chemioterapii).*

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy (07.2022 – 06.2024).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Keytruda, a we wnioskowanej populacji stosowana jest chemioterapia.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Keytruda w ramach programu lekowego i stosowanie go w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu.

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz. rozdz. 5.1.2).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji oszacowano w oparciu o dane KRN raportowane dla lat 1999-2018. Oddzielnie oszacowano subpopulację pacjentów z rakiem przełyku (ICD-10: C15) i subpopulację pacjentów z rakiem przełykowo-żołądkowym (ICD-10: C16.0). Etapy oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, wariant podstawowy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2).

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
Rak przełyku ICD-10: C15			
A.	Roczna zachorowalność na raka przełyku ICD-10: C15 w horyzoncie analizy (07.2022-06.2024)	I rok: 1 454 II rok: 1 463	Dane KRN dotyczące liczby nowych zachorowań na raka przełyku raportowane dla lat 1999-2018 + prognoza wnioskodawcy na lata 2020-2024
B.	Liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku (stadium IIB-IIIC, tj. pacjenci z lokalnymi przerzutami)	31,67%	Wartość średnia z publikacji: Berry 2014, Zhang 2013, Siegel 2021
C.	Liczba pacjentów z przerzutami (stadium IV, tj. pacjenci z odległymi przerzutami)	41,33%	
D.	Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem przełyku	67,65%	cancerresearchuk.org
E.	Liczba pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem	I rok: 311 II rok: 313	A*B*D
F.	Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem	I rok: 601 II rok: 605	A*C
G.	Liczba pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami,	I rok: 912 II rok: 918	E+F
H.	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią	55,47%	cancerresearchuk.org
I.			
J.			
Rak połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0)			
K.	Roczna zachorowalność na raka żołądka (ICD-10: C.16)	I rok: 5 027 II rok: 5 010	Dane KRN dotyczące liczby nowych zachorowań na raka żołądka raportowane dla lat 1999-2018 + prognoza wnioskodawcy na lata 2020-2024
L.	Średni odsetek pacjentów z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu	27,5%	Dane przekazane przez eksperta
Ł.	Liczba pacjentów z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	I rok: 1 382 II rok: 1 378	K*L
M.	Odsetek pacjentów typem gruczolowym raka połączenia przełykowo-żołądkowego	100%	Dane przekazane przez eksperta
N.	Odsetek pacjentów z HER-2 ujemnym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	67,0%	Siebenhüner 2021
O.	Liczba pacjentów z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	I rok: 926 II rok: 923	Ł*M*N
P.	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (stadium IIB-IIIC)	28,70%	Jim 2017
R.	Pacjenci z przerzutowym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (stadium IV)	36,00%	Wartość średnia z publikacji: Zhang 2020, Jim 2017, Bernards 2013
S.	Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo-zaawansowanym rakiem	54,30%	cancerresearchuk.org
T.	Liczba pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	I rok: 144 II rok: 144	O*P*S
U.	Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	I rok: 333 II rok: 332	O*R
V.	Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo-zaawansowanym rakiem lub z przerzutami HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego	I rok: 478 II rok: 476	T+U

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
W.	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią	80%	Dane przekazane przez eksperta
X.			
Y.			
Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku			
Z.			
Ż.	Udziały w rynku pembrolizumabu	I rok: II rok:	Opinia eksperta
Ż.	Liczba pacjentów z populacji docelowej, stosującej pembrolizumab	I rok: II rok:	Z*Ż

Dawkowanie

Analogicznie jak w analizie podstawowej AE przyjęto, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. Dawkowanie poszczególnych substancji stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w NCCN 2021. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.6.1.3 AE wnioskodawcy.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia,
- koszty podania leczenia,
- koszty testów PD-L1,
- koszty monitorowania leczenia przed progresją choroby,
- koszty monitorowania leczenia po progresji choroby,
- koszty substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W BIA wnioskodawcy wykorzystano dane z AE tj. zsumowano koszty dla kolejnych cykli analizowanego horyzontu dla danych niedyskontowanych. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione schematy chemioterapii i ich udziały dla ramienia pembrolizumabu i komparatora, na podstawie danych przekazanych przez eksperta.

Tabela 30. Schematy chemioterapii uwzględnione w BIA w ramieniu pembrolizumabu i komparatora i ich udziały na podstawie BIA wnioskodawcy.

Schemat chemioterapii	Udział danego schematu (dane eksperta)
Dla ramienia pembrolizumabu	
Cisplatyna + 5-FU	
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	
XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina)	
Dla ramienia komparatora (chemioterapii)	
Cisplatyna + 5-FU	
FOLFOX (oksaliplatyna + 5-FU)	
XELOX (oksaliplatyna + kapecytabina)	
Paklitaksel + karboplatyna	

Szczegółowa charakterystyka kosztów uwzględnionych w AE została przedstawiona w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Na podstawie opinii eksperta w BIA wnioskodawcy założono, że w kolejnych dwóch latach refundacji Keytruda będzie posiadać odpowiednio [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości – analizę scenariuszy skrajnych dla oszacowanych wariantów minimalnej i maksymalnej liczebności populacji docelowej w oparciu o wartości uzyskane z 95% CI oszacowanej przez wnioskodawcę prognozy na lata 2020-2024 rocznej zachorowalności na raka przełyku ICD-10: C15 i raka żołądka (ICD-10: C16).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-maks)	II rok (min-maks)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] . Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ, wariant prawdopodobny.

[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]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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?	?	Wnioskodawca oszacowania populacji oparł na danych KRN. Część założeń, które posłużyły do zawężenia populacji docelowej, zostało przyjętych na podstawie opinii jednego eksperta (patrz: Tabela 29). W przekazanych uzupełnieniach Wnioskodawca podkreślił, że <i>przedstawione dane są wynikiem opinii (...) eksperta o znacznym doświadczeniu klinicznym i uznanej pozycji, zarówno w kraju jak i na świecie</i> . Szczegółowy komentarz analityka AOTMiT przedstawiono w rozdz. 6.3.1 AWA.
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	Tak, dodatkowo wnioskodawca w przekazanych uzupełnieniach uwzględnił Obwieszczenie MZ i komunikaty DGL obowiązujące w momencie składania uzupełnień, wskazując iż potencjalny wpływ aktualizacji danych kosztowych na wyniki analizy jest niewieki a zmiana w średnim koszcie NFZ za mg substancji czynnych stosowanych w chemioterapii wynosi od -0,05% do -5,15%.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące [redacted] przez lek Keytruda oparto na opinii jednego eksperta. W przekazanych uzupełnieniach Wnioskodawca podkreślił, że <i>przedstawione dane są wynikiem opinii (...) eksperta o znacznym doświadczeniu klinicznym i uznanej pozycji, zarówno w kraju jak i na świecie</i> . Szczegółowy komentarz analityka AOTMiT przedstawiono w rozdz. 6.3.1 AWA.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL wnioskodawcy jedyne badanie pierwotne KEYNOTE-590 dotyczy porównania pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs placebo + cisplatyna + 5-FU (nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do innych technologii opcjonalnych). Analizę podstawową AE przeprowadzono z wykorzystaniem analogicznego schematu chemioterapeutycznego. W ramach analizy wrażliwości testowano też inne schematy możliwe do zastosowania z pembrolizumabem. Z kolei w BIA uwzględniono mieszany schemat chemioterapii (szczegóły Tabela 30). Schemat ten został uwzględniony w AE w ramach analizy wrażliwości.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na oszacowania dotyczące przyszłej sprzedaży leku z uwagi na prawdopodobne różnice w kodowaniu określonych rozpoznań oraz brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były poszczególne substancje czynne sprawozdawane w ramach NFZ.
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	Szczegóły rozdz. 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w przypadku której testowano alternatywne liczebności populacji docelowej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdział 4)

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- *Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez eksperta klinicznego, dane literaturowe. W przypadku braku danych dla populacji polskiej, dane literaturowe weryfikowano poprzez opinię eksperta klinicznego. 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 eksperta klinicznego.*

Komentarz analityka AOTMiT

W BIA wnioskodawcy część założeń oparto na danych przekazanych przez jednego eksperta klinicznego:

- odsetek pacjentów z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu spośród pacjentów z rakiem żołądka;
- odsetek pacjentów z typem gruczolowym raka;
- odsetek pacjentów, u których stosuje się chemioterapię;
- prognozowane udziały wnioskowanej technologii (przejęcie rynku);
- udziały poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu interwencji.

Według wnioskodawcy, w piśmie przekazującym uzupełnienia wymagań minimalnych, *przedstawione dane są wynikiem opinii (...) eksperta o znacznym doświadczeniu klinicznym i uznanej pozycji, zarówno w kraju jak i na świecie (...).*

Należy zauważyć, że oszacowania populacji w jednej z opinii eksperckich przekazanych AOTMiT różnią się względem oszacowań wnioskodawcy, który wskazał na 308 i 310 pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji ze wskazaniem określonym we wniosku (wariant prawdopodobny):

- prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska wskazała liczebność populacji docelowej na 984 pacjentów,
- według prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego docelowa *maksymalna liczba chorych będzie wynosić około 300-350 rocznie.*

Należy także zauważyć, że wg prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego: *założyłem, że chorzy z rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typ Siewerta I czyli główna objętość guza znajduje się w dolnej części przełyku (a tylko tacy tylko mogą być włączani do programu) są prawidłowo kodowani jako C15 czyli rak przełyku, a nie C16, czyli rak żołądka, natomiast w BIA wnioskodawcy, na podstawie opinii eksperta założono, że odsetek pacjentów z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu spośród pacjentów z rakiem żołądka wynosi 27,5% i szacowano go niezależnie od raka przełyku. Różnice związane z kodowaniem określonego rozpoznania utrudniają właściwe oszacowanie populacji docelowej.*

Z kolei prognozowane udziały [redacted] natomiast wg prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego mogą one wynosić 25% i 50% w kolejnych latach, w związku z powyższym [redacted].

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

1. W przypadku ramienia pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią uwzględniono ważne dane kosztowe dla trzech wariantów chemioterapii stosowanej z pembrolizumabem, tj. cisplatyny + 5-FU, schematu FOLFOX (oksaliplatyny + 5-FU) i schematu XELOX (oksaliplatyny + kapecytabiny). Natomiast w przypadku ramienia chemioterapii uwzględniono dane kosztowe obejmujące mieszany schemat czterech wariantów chemioterapii, tj. cisplatyny + 5-FU, paklitakselu + karboplatyny, FOLFOX (oksaliplatyny + 5-FU) oraz XELOX (oksaliplatyny + kapecytabiny). Należy zauważyć, że analogiczne założenia dotyczące komparatorów uwzględniono w AE w analizie wrażliwości, natomiast w AKL wnioskodawcy jedyne badanie pierwotne KEYNOTE-590 dotyczy porównania pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs placebo + cisplatyna + 5-FU (nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do innych technologii opcjonalnych). Analizę podstawową AE i AKL przeprowadzono dla porównania pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU. Schemat uwzględniony w BIA został uwzględniony w AE w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak zwrócić uwagę, że uzyskane w AE wartości ICUR dla schematów alternatywnych były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie podstawowej, a koszty

pembrolizumabu są znacząco wyższe od kosztów schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu raka przełyku.

2. Populacja przedstawiona w BIA

Według wnioskodawcy, w piśmie przekazującym uzupełnienia wymagań minimalnych, *nieoperacyjny rak przełyku jest obecnie stanem terminalnym, w którym mediana przeżycia jest niewiele dłuższa niż pół roku. Wobec tak krótkiego przeżycia nie należy oczekiwać kumulacji pacjentów z poprzednich lat, zatem szacowanie populacji docelowej w oparciu o zapadalność roczną stanowi wiarygodne przybliżenie.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji, patrz: Tabela 29).

Warianty testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziałach 3.3 i 3.4 BIA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca w przekazanych uzupełnieniach uwzględnił Obwieszczenie MZ i komunikaty DGL obowiązujące w momencie składania uzupełnień, wskazując iż *potencjalny wpływ aktualizacji danych kosztowych na wyniki analizy jest niewielki*, a zmiana w średnim koszcie NFZ za mg substancji czynnych stosowanych w chemioterapii wynosi od -0,05% do -5,15%.

W związku z tym, że oszacowania populacji przedstawione w opinii przekazanej przez prof. dr hab. n. med. Elżbietę Starosławską, analitycy AOTMiT przeprowadzili oszacowania własne uwzględniające te alternatywne wartości oszacowań, traktując je jako wariant maksymalny.

Przy przyjęciu liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w programie lekowym zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Elżbiety Starosławskiej (984 pacjentów rocznie) oraz przy uwzględnieniu założeń wnioskodawcy dotyczących

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT dla oszacowania populacji wskazanej przez eksperta, perspektywa NFZ.

	[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]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy (wariant prawdopodobny) wskazują, że

Wyniki analizy wrażliwości wskazują

Przeprowadzone przez analityków AOTMiT oszacowania własne uwzględniające alternatywne wartości liczebności populacji docelowej zgodne z opinią prof. dr hab. n. med. Elżbiety Starosławskiej (984 pacjentów rocznie), wskazują, że

Główne ograniczenie BIA wnioskodawcy związane jest z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń w analizie oparto na danych przekazanych przez jednego eksperta klinicznego. Oszacowania populacji w jednej z opinii eksperckich przekazanych AOTMiT częściowo różnią się względem oszacowań wnioskodawcy.

Z kolei dane NFZ, z uwagi na niepewność dotyczącą tego, jaki od ICD-10 będzie przypisywany pacjentom w przypadku rozpoznania raka połączenia przełykowo-żołądkowego (patrz rozdz. 3.3) oraz brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były poszczególne substancje czynne stosowane w chemioterapii sprawozdawane przez NFZ, nie pozwalają na dokładne oszacowanie populacji docelowej.

W raporcie OT.4231.60.2021 dotyczącym leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10: C15)” rozpatrywano stosowanie niwolumabu w ramach drugiej linii leczenia, po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną i jednocześnie w populacji węższej, niż w przypadku programu lekowego dla leku Keytruda (tylko w ramach rozpoznania ICD-10: C15). W związku z powyższym porównywanie wyników obu analiz nie jest uzasadnione.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

Przyjęcie powyższego założenia pozwoli na

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starośławska, nie zgłosiła uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do programu lekowego zgłoszone przez prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 35. Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<p><i>Kryterium 1.1 jest bardzo zawile stylistycznie dlatego proponuję zmianę na bardziej zrozumiały zapis (dodatkowo uwzględniający możliwość rozpoznania na podstawie badania cytologicznego, chociaż wtedy ocena CPS będzie mało wiarygodna i trudna): Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy płaskonabłonkowy lub gruczołowy rak przełyku albo HER-2 ujemny rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego typu I według klasyfikacji Siewerta.</i></p> <p><i>Kryterium 1.6 odsyła do Charakterystyk Produktów Leczniczych co jest niepraktyczne i merytorycznie nieuzasadnione, zwłaszcza uwzględniając fakt, że stosowane są różne generyki leków cytotoksycznych mające różne zapisy niekoniecznie odnoszące się do leczenia skojarzonego. Proponuję usunięcie słów</i></p> <p><i>Kryterium 1.10 nie uwzględnia przebycia wcześniejszej immunoterapii uzupełniającej niwolumabem, która wprawdzie obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych, ale prawdopodobnie choroby będą takie leczenie coraz częściej otrzymywać. Uważam, że wcześniejsze zastosowanie immunoterapii uzupełniającej powinno być czynnikiem uniemożliwiającym włączenie do programu.</i></p>
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	<p><i>Kryterium 3.1. Nie widzę uzasadnienia dla _____. Oznacza to ignorowanie progresji radiologicznej i możliwość stosowania terapii po progresji. Sformułowanie _____ oznacza możliwość leczenia nawet do następnej oceny odpowiedzi, czyli jeszcze przez 12 tygodni. To że dopuszczano możliwość kontynuowania terapii pembrolizumabem u chorych z progresją pod warunkiem stabilnego stanu klinicznego nie jest argumentem wskazującym na zasadność takiego postępowania. Kopiowanie zapisów protokołu badania klinicznego zmieniając możliwość na powinność nie jest właściwe zwłaszcza, że zachodzi wybiórczo np. ocena odpowiedzi w badaniu KEYNOTE-590 była dokonywana co 9 tygodni, a nie co 12 tygodni. Proponuję usunięcie słów</i></p>
Dawkowanie leków w programie	<p><i>Kryterium 1.1 odsyła do Charakterystyki Produktu Leczniczego pembrolizumab. Nie ma tam informacji o dawkowaniu leków cytotoksycznych z wyjątkiem sekcji 5, w której omawiane jest badanie rejestracyjne KEYNOTE-590. Jeżeli o to chodzi autorom programu to w sekcji 5 podane są dawki jedynie cisplatyny (a nie pochodnych platyny) i fluorouracylu (a nie któreś z fluoropirymidyn). Określono tam także, że maksymalna liczba cykli chemioterapii wynosiła 6, a pembrolizumab był stosowane maksymalnie przez 24 miesiące. Moim zdaniem informacja, jakie leki można stosować z pembrolizumabem (dowolną pochodną platyny czy tylko cisplatynę, dowolną fluoropirymidynę czy tylko fluorouracyl) i jak długo jest kluczowa, a tekst programu jest niejednoznaczny i nie zawiera tych informacji.</i></p> <p><i>Kryterium 1.2 odsyła do Charakterystyk Produktów Leczniczych, co w praktyce nie daje żadnych informacji o możliwości zmian dawkowania leków cytotoksycznych, szczególnie w przypadku stosowania chemioterapii skojarzonej. Uważam także, że praktycznie istotne jest zdefiniowanie najdłuższej możliwej przerwy w podawaniu leczenia wynikającej z toksyczności lub ze zdarzeń losowych. W badaniu rejestracyjnym było to 3 tygodnie ale uważam, że w warunkach praktyki klinicznej rozsądną wartością jest 6 tygodni. W ChPL takich informacji nie ma.</i></p> <p><i>Uważam zatem, że Kryterium 1.2 należy zmienić na „Modyfikacja dawkowania pembrolizumabu prowadzona jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, a leków cytotoksycznych zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego lub przyjętą praktyką kliniczną”.</i></p> <p><i>Należy też dodać Kryterium 1.3 o brzmieniu „Dopuszczalne opóźnienie podania kolejnego kursu leczenia nie może wynosić więcej niż 6 tygodni”.</i></p>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie:	<p><i>Kryterium 1.1 – zapomniano o wymienieniu raka połączenia przełykowo-żołądkowego.</i></p> <p><i>Kryterium 1.3 – należy wyjaśnić jak ma być oceniana nieobecność nadmiernej ekspresji HER2. Proponuję uwzględnienie wyniku immunohistochemicznego (odczyn 0-2+) bez konieczności weryfikowania techniką ISH amplifikacji genu u chorych z odczynem 2+ (zgodnie z kryteriami programu lekowego dla trastuzumabu w C16).</i></p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu rak przełyku i gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego (ang. esophagogastric junction, EGJ) 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 – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.03.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych pembrolizumab/esophageal cancer/gastro-oesophageal junction cancer. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo – kanadyjską CADTH 2021 oraz brytyjską NICE 2021, francuską rekomendację HAS 2021 pozytywną dla zawężonego wskazania względem zarejestrowanego i jedną rekomendację negatywną – australijską PBAC 2021. Odnaleziono również opinię niemieckiej agencji IQWiG 2022⁴², według której dowody kliniczne wskazują na dużą dodatkową korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w porównaniu z cisplatyną i 5-FU w leczeniu pierwszego rzutu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, nieuleczalnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 10). Natomiast wskazują na brak dodatkowej korzyści u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niepodlegającym leczeniu, gruczolakorakiem przełyku lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 10).

Ocena pembrolizumabu we wskazaniu rak przełyku i gruczolakorak EGJ jest obecnie prowadzona przez szkocką agencję SMC oraz irlandzką NCPE. Ocena pembrolizumabu ww. wskazaniu została wykluczona przez AWMSG z uwagi na prowadzenie oceny przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych CADTH 2021, HAS 2021 oraz NICE 2021 zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku lub zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka EGJ typu I wg klasyfikacji Siewerta. W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2021 warunkami refundacji odnoszącymi się do aspektów ekonomicznych są obniżenie ceny pembrolizumabu oraz konieczność odniesienia się do możliwości finansowania leku z uwagi na obawy dot. wpływu na budżet. Natomiast w angielskiej rekomendacji NICE jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie zaproponowanych ustaleń handlowych tj. rabatu cenowego.

Rekomendacja pozytywna HAS 2021 odnosiła się do w leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego rakiem przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wyłącznie typu I wg klasyfikacji Siewerta z CPS \geq 10. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki ww. populacji, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z chemioterapią stosowaną samodzielnie. Z refundacji wyłączono populację z EGJ typu II lub III z uwagi na brak danych.

W rekomendacji negatywnej PBAC 2021 również wskazano, że po zastosowaniu pembrolizumabu nastąpiła istotna klinicznie poprawa przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, jednak, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej cenie był wysoki i umiarkowanie niepewny. Z uwagi na to, że pembrolizumab spełnia kryteria wysokiej dodanej wartości terapeutycznej, PBAC mianował produkt leczniczy Keytruda do ponownej oceny przy pomocy procedury *Early Resolution re-submission pathway*.

⁴² Wniosek dotyczący dodatkowej korzyści ocenianej technologii jest sugestią IQWiG, natomiast to G-BA podejmuje ostateczną decyzję o dodatkowej korzyści. Termin decyzji GBA to początek maja 2022.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu rak przełyku i gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021 (Kanada)	Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego (centrum guza od 1 cm do 5 cm powyżej wpustu żołądka) u osób dorosłych*	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Wybrane warunki refundacji odnoszące się do aspektów ekonomicznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obniżenie ceny <p>Uzasadnienie: Współczynnik ICER dla pembrolizumabu w skojarzeniu z 5-FU i cisplatyną wynosi 170 819 \$ na QALY w porównaniu z 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną. Aby osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY względem schematu 5-FU plus cisplatyna, wymagane byłoby obniżenie ceny pembrolizumabu o 75%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Należy odnieść się do możliwości wprowadzenia pembrolizumabu do Systemu Opieki Zdrowotnej. <p>Uzasadnienie: Przy zaproponowanej cenie oczekiwany wpływ na budżet pembrolizumabu przekroczy 40 mln \$ w trzecim roku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dowody z jednego podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo randomizowanego badania klinicznego trzeciej fazy wykazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU) skutkowało dodatkową korzyścią w zakresie przeżycia, gdy było stosowane w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku lub zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wg klasyfikacji Siewerta typu I.</p> <p>Badanie KEYNOTE-590 (N = 749) wykazało, że w porównaniu z placebo w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU, leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU wiązało się ze statystycznie istotną poprawą przeżycia wolnego od progresji (PFS) (HR = 0,65; 95% CI, 0,55-0,76; p < 0,0001) oraz statystycznie i klinicznie istotną poprawą przeżycia całkowitego (OS) (HR = 0,73; 95% CI, 0,62-0,86; p < 0,0001). Informacje przekazane przez grupy pacjentów wykazały, że pacjenci pragną nowych skutecznych terapii, które przedłużają OS, poprawiają jakość życia (QoL), zmniejszają objawy choroby i mają możliwe do tolerowania skutki uboczne. Biorąc pod uwagę wszystkie dowody, zespół pERC doszedł do wniosku, że pembrolizumab w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU zaspokoił niektóre potrzeby zidentyfikowane przez pacjentów, ponieważ schemat ten zapewnia dodatkową opcję leczenia z lepszym OS i dopuszczalnym profilem bezpieczeństwa.</p>
HAS 2021 (Francja)	Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na solach platyny i fluoropirymidyny w pierwszej linii leczenia u osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wyłącznie typu I (klasyfikacja Siewerta) z CPS ≥ 10.</p> <p>Rekomendacja negatywna dla refundacji w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER-2 ujemnego typu II lub III (klasyfikacja Siewerta) gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <p>Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki u pacjentów z rakiem przełyku lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego typu I (klasyfikacja Siewerta). Ze względu na brak danych u chorych z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego typu II lub III (klasyfikacja Siewerta) nie ustalono ww. zależności.</p> <p>Komitet uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na solach platyny i fluoropirymidynie jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Istotna w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem z CPS ≥ 10. - Niewystarczająca do uzasadnienia refundacji w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego typu II lub III (klasyfikacja Siewerta) miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub z przerzutami z CPS ≥ 10.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wykazanie, w randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą, wyższości produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na solach platyny i fluoropirymidynie w porównaniu z samą chemioterapią u pacjentów, u których tkanka nowotworowa wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycia całkowitego z bezwzględną różnicą median wynoszącą 4,1 miesiąca (mediana 13,5 mies. vs. 9,4 mies., HR = 0,62 (95% CI: [0,49; 0,78]), p < 0,0001), • przeżycia bez progresji z bezwzględną różnicą median wynoszącą 2 miesiące (mediana 7,5 mies. vs. 5,5 mies., HR = 0,51 (95% CI: [0,41; 0,65]), p < 0,0001), <p>i pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – profilu bezpieczeństwa preparatu Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią, który jest akceptowalny w porównaniu z samą chemioterapią, jednak charakteryzuje się specyficznymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z immunoterapią, – brak możliwości wyciągnięcia formalnych wniosków z wyników dot. jakości życia. <p>Komitet ds. Przejrzystości uważa, że Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią opartą na solach platyny i fluoropirymidynie zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z chemioterapią stosowaną samodzielnie w leczeniu pierwszego rzutu raka przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego typu I (klasyfikacja Siewerta), miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p>
IQWiG 2022** (Niemcy)	<p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10</p>	<p><u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u></p> <p>Wniosek dotyczący dodatkowej korzyści jest sugestią IQWiG, natomiast to G-BA podejmuje ostateczną decyzję o dodatkowej korzyści.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, nieuleczalnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10); terapia pierwszego rzutu. <p>Wykazano zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki leczenia dla schematu pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU w porównaniu z odpowiednim komparatorem tj. forma cisplatyną w skojarzeniu z 5-FU.</p> <p>W zakresie pozytywnych efektów wykazano wyższą skuteczność dla punktu końcowego przeżycie całkowite, co wskazuje na istotną dodatkową korzyść leczenia. Wyniki uzyskane dla zarówno poważnych/ciężkich jak i niepoważnych/nieciężkich efektów ubocznych również wskazują na mniejszą szkodliwość leczenia wynikającą z wystąpienia różnych zdarzeń niepożądanych. Natomiast, w zakresie negatywnych efektów leczenia wyniki wskazują na wyższą szkodliwość dla zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, jednak pozytywny wpływ na przeżycie całkowite nie został zakwestionowany.</p> <p>Podsumowując, dowody wskazują na możliwą dużą dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w porównaniu z cisplatyną i 5-FU w leczeniu pierwszego rzutu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niepodlegającym leczeniu, HER-2 ujemnym gruczolakorakiem przełyku lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10); terapia pierwszego rzutu. <p>Dane z badań sugerują brak wpływu na przeżycie całkowite oraz brak klinicznie istotnych różnic dla innych punktów końcowych. Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, nieuleczalnym, HER-2 dodatnim gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10); terapia pierwszego rzutu. <p>Nie przedstawiono danych potrzebnych do oceny korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Dodatkowa korzyść nie została zatem udowodniona.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2021 (Irlandia)	Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	<p>Proces oceny NCPE w toku</p> <p>Wynik przeglądu typu Rapid Review: Pełna ocena HTA jest zalecana w celu oceny skuteczności i efektywności kosztowej w porównaniu z obecnym standardem leczenia.</p>
NICE 2021 (Anglia)	Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Produkt leczniczy jest rekomendowany wyłącznie przy wprowadzeniu zaproponowanych ustaleń handlowych (Patient Access Scheme, PAS) – rabatu cenowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie zaawansowanego raka przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego oparte jest na chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyny. Dowody uzyskane z badania klinicznego wskazują, że u osób z ekspresją PD-L1 z CPS wynoszącym 10 lub więcej, dodanie pembrolizumabu do terapii wydłuża ich życie oraz okres do pogorszenia choroby. Pembrolizumab spełnia kryteria NICE, aby można go było uznać za leczenie przedłużające życie pod koniec życia (ang. <i>life-extending treatment at the end of life</i>). Oszacowania dot. efektywności kosztowej prawdopodobnie mieszczą się w granicach tego co NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Wobec czego pembrolizumab jest rekomendowany.</p>
PBAC 2021 (Australia)	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>PBAC nie zalecił umieszczenia pembrolizumabu na liście leków refundowanych w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu miejscowo zaawansowanego (stadium III) lub z przerzutami (stadium IV) gruczolakoraka przełyku lub raka płaskonabłonkowego przełyku, ani HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego. PBAC zwrócił uwagę na istniejącą dużą potrzebę kliniczną dla skutecznego leczenia w tym obszarze terapeutycznym. PBAC uznał, że przedstawione dowody wykazały, że po zastosowaniu pembrolizumabu nastąpiła istotna klinicznie poprawa przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. PBAC uznał jednak, że inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej cenie był wysoki i umiarkowanie niepewny. PBAC mianował produkt leczniczy do ponownej oceny przy pomocy procedury <i>Early Resolution re-submission pathway</i>***</p>

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium.

* Zgodnie z klasyfikacją Siewerta jest to typ I EGJ. Klasyfikacja Siewerta-Stein dzieli raki gruczolowe EGJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczolowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej EGJ, oraz typ III, tj. raki gruczolowe podwpułstowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej EGJ). Źródło: Siewert, J. R., & Stein, H. J. (1996). Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus*, 9(3), 173-182. <https://academic.oup.com/dote/article/9/3/173/2798630?login=true> (dostęp: 25.03.2022 r.).

** Termin decyzji GBA to początek maja 2022 r., źródło: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/> (dostęp: 21.03.2022 r.).

*** PBAC może wskazać *Early Resolution Pathway*, jeśli uzna, że istniejące problemy można łatwo rozwiązać oraz lek lub szczepionka spełnia kryteria wysokiej dodanej wartości terapeutycznej (ang. *High Added Therapeutic Value*, HATV). Szczegóły: Ścieżki ponownego składania wniosków, źródło: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/procedure-guidance/9-review-pbs-listings/9-1-Resubmission-pathways> (dostęp: 21.03.2022 r.).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.02.2022 r. znak PLR.4500.3882.2021.11.PBO (data wpływu do AOTMiT 17.02.2022 r.), 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 2022 r. poz. 463) w przedmiocie:

- **Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126**

w ramach programu lekowego „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym to: leczenie pierwszego rzutu pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Problem zdrowotny

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku; **C16.0** – rak połączenia przełykowo-żołądkowego (rozpoznanie ujęte w ramach rozpoznania: Nowotwór złośliwy żołądka – Wpust)

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. (o)esophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyściełają przełyk. Czynniki ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku to picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków i niski status społeczno-ekonomiczny. (...)

Rak połączenia przełykowo-żołądkowego, w tym wpustu [żołądka], powstaje najczęściej na podłożu wieloletniego refluksu żołądkowo-przełykowego. (...) Zgodnie z klasyfikacją Siewerta raków połączenia przełykowo-żołądkowego raka wpustu rozpoznaje się, gdy środek guza znajduje się między 1 cm powyżej a 2 cm poniżej górnej granicy fałdów żołądkowych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu. Opierając się na opinii eksperta jako komparatory wybrano schematy: cisplatyna + 5-FU; paklitaksel + karboplatyna; oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX); oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją KEYNOTE-590, porównujące pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT). Ponadto przedstawiono wnioski dwóch przeglądów systematycznych: Jin 2021, da Silva 2021.

W badaniu KEYNOTE-590 wykazano, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) statystycznie istotnie wydłuża medianę przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca (IQR 19,6–27,1) otrzymano następujące wyniki: 12,4 m-ca vs 9,8 m-ca, OR (95%CI) = 0,73 (0,62; 0,86) dla populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, 13,9 m-ca vs 8,8 m-ca, OR (95%CI) = 0,57 (0,43; 0,75) w przypadku subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Ponadto zaobserwowano, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii nie wpływa na jakość życia.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że powyższe wyniki dotyczą porównania tylko z jednym schematem chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu KEYNOTE-590 zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły odpowiednio u 8% i 10% pacjentów w obu ramionach badania. W obu grupach prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z czego u 2/3 pacjentów występowały nudności. W grupie przyjmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią u jednej czwartej pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o szczególnej uwadze (w grupie komparatora – u 12% pacjentów), z czego najczęściej odnotowano niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i nadczynność tarczycy.

Według ChPL Keytruda: *Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (...).*

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem tj. Cisplatyną + 5-FU w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou⁴⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR w horyzoncie 25-letnim (dożywotnim) dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU wyniósł [redacted]

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, perspektywie płatnika publicznego dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [redacted]. W przypadku deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności wyniósł od ok. [redacted]. Współczynnik ICUR przyjmował wartości od [redacted]

Analiza scenariuszy wykazała, że [redacted].

W perspektywie płatnika publicznego największy wpływ na wzrost ICUR ma przyjęcie [redacted]

Główne ograniczeniami analizy stanowią opieranie się na opinii jednego eksperta w zakresie wielkości udziałów i schematów stosowanych w populacji docelowej oraz brak danych dotyczących skuteczności innych schematów chemioterapii poza PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU ocenianych w badaniu KEYNOTE-590, parametryzacji modelu dokonano wyłącznie w zakresie kosztów terapii.

Należy jednak zwrócić uwagę, że uzyskane wartości ICUR dla schematów alternatywnych [redacted]. Schematy trójskładnikowe wskazane przez eksperta są droższe niż schematy dwuskładnikowe, [redacted]. Ponadto, dane NFZ wskazują na ich niski udział w populacji docelowej względem schematów uwzględnionych w analizie podstawowej.

W oparciu o kryteria informacyjne AIC i BIC oraz wizualne dopasowanie modelu, jako najlepiej dopasowany model parametryczny dla OS, zarówno dla ramienia pembrolizumabu + chemioterapii jak i ramienia samej chemioterapii wybrano model log-normalny. Należy zaznaczyć, że w rekomendacji NICE 2021 zaznaczono, że preferowanym scenariuszem ERG był log-logistyczny model dwustopniowy razem z uwzględnieniem zanikania efektów terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii, że po 5 latach leczenia, korzyść terapeutyczna w ramieniu pembrolizumabu + chemioterapii zanika liniowo, tak by po 7 latach leczenia, zrównać się całkowicie z krzywą OS dla ramienia chemioterapii (HR=1). Model log-logistyczny został wykorzystany w wariantach

⁴⁴ 166 758 PLN/QALY

podstawowych również w analizach przedłożonych do CADTH oraz PBAC. Dla modelu log-logistycznego dopasowanego do OS z punktem odcięcia w 40. tygodniu [REDACTED] Uwzględnienie zanikania efektów terapeutycznych również wiązało się [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy (wariant prawdopodobny) wskazują, że [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości, [REDACTED]

Przeprowadzone przez analityków AOTMiT oszacowania własne uwzględniające alternatywne wartości liczebności populacji docelowej zgodne z opinią prof. dr hab. n. med. Elżbiety Starosławskiej (984 pacjentów rocznie) wskazują, że [REDACTED]

Główne ograniczenie BIA wnioskodawcy związane jest z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń w analizie oparto na danych przekazanych przez jednego eksperta klinicznego (oszacowania populacji w jednej z opinii eksperckich przekazanych AOTMiT częściowo różnią się względem oszacowań wnioskodawcy, z kolei dane NFZ z uwagi na niepewność dotyczącą kodowania w przypadku rozpoznania raka połączenia przełykowo-żołądkowego oraz brak danych dotyczących linii leczenia, w ramach której stosowane były poszczególne substancje czynne stosowane w chemioterapii sprawozdawane przez NFZ, nie pozwalają na dokładne oszacowanie populacji docelowej).

W raporcie OT.4231.60.2021 dotyczącym leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10: C15)” rozpatrywano stosowanie niwolumabu w ramach drugiej linii leczenia, po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną i jednocześnie w populacji węższej, niż w przypadku programu lekowego dla leku Keytruda (tylko w ramach rozpoznania ICD-10: C15). W związku z powyższym porównywanie wyników obu analiz nie jest uzasadnione.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska, nie zgłosiła uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, zgłosił szereg uwag do zapisów programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski proponuje m.in., aby zapisy PL nie odnosiły się konkretnie do zapisów ChPL, gdyż *stosowane są różne generyki leków cytotoksycznych mające różne zapisy niekoniecznie odnoszące się do leczenia skojarzonego*, dodatkowo czasem zapisy ChPL (zwłaszcza odwołania do badania KEYNOTE-590) różnią się od praktyki klinicznej. Uważa też, że *wcześniejsze zastosowanie immunoterapii uzupełniającej powinno być czynnikiem uniemożliwiającym włączenie do programu*. Dodatkowo nie widzi uzasadnienia dla [REDACTED]

[redacted]. Oznacza to ignorowanie progresji radiologicznej i możliwość stosowania terapii po progresji. Według prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego należy też wyjaśnić jak ma być oceniana nieobecność nadmiernej ekspresji HER2. Proponuję uwzględnienie wyniku immunohistochemicznego (odczyn 0-2+) bez konieczności weryfikowania techniką ISH amplifikacji genu u chorych z odczynem 2+ (zgodnie z kryteriami programu lekowego dla trastuzumabu w C16). Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski zgłosił też kilka zmian dotyczących m.in. stylistyki zapisów w programie lekowym, czy dodatkowych informacji doprecyzowujących brzmienie niektórych kryteriów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo – kanadyjską CADTH 2021 oraz brytyjską NICE 2021, francuską rekomendację HAS 2021 pozytywną dla zawężonego wskazania względem zarejestrowanego i jedną rekomendację negatywną – australijską PBAC 2021. Odnaleziono również opinię niemieckiej agencji IQWiG 2022, według której dowody kliniczne wskazują na dużą dodatkową korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w porównaniu z cisplatyną i 5-FU w leczeniu pierwszego rzutu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, nieuleczalnym rakiem płaskonabłonkowym przełyku z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 10).

W rekomendacjach pozytywnych CADTH 2021, HAS 2021 oraz NICE 2021 zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku lub zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka EGJ typu I wg klasyfikacji Siewerta. W rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2021 warunkami refundacji odnoszącymi się do aspektów ekonomicznych są obniżenie ceny pembrolizumabu oraz konieczność odniesienia się do możliwości finansowania leku z uwagi na obawy dot. wpływu na budżet. Natomiast w angielskiej rekomendacji NICE jako warunek refundacji wskazano wprowadzenie zaproponowanych ustaleń handlowych tj. rabatu cenowego.

Rekomendacja pozytywna HAS 2021 odnosiła się do w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego rakiem przełyku lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wyłącznie typu I wg klasyfikacji Siewerta z CPS \geq 10. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki ww. populacji, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z chemioterapią stosowaną samodzielnie. Z refundacji wyłączono populację z EGJ typu II lub III z uwagi na brak danych.

W rekomendacji negatywnej PBAC 2021 również wskazano, że po zastosowaniu pembrolizumabu nastąpiła istotna klinicznie poprawa przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, jednak, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej cenie był wysoki i umiarkowanie niepewny. Z uwagi na to, że pembrolizumab spełnia kryteria wysokiej dodanej wartości terapeutycznej, PBAC mianował produkt leczniczy Keytruda do ponownej oceny przy pomocy procedury *Early Resolution re-submission pathway*.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a. Nie uwzględniono następujących publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualnego załącznika do publikacji Sun 2021 (przedstawiającej wyniki badania KEYNOTE-590), tj. wersji załącznika po korekcie wykonanej dn. 18.11.2021 ; - wytycznych klinicznych: ASCO 2020 i ASCO 2021 update ; - rekomendacji refundacyjnych: PBAC 2021 <p>b. Ponadto proszę o uwzględnienie opublikowanej po dacie złożenia wniosku rekomendacji refundacyjnej IQWiG 2022 i aktualnej wersji wytycznych klinicznych NCCN 2.2022.</p>	TAK	-
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):		
<p>2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Za technologię opcjonalną uznano zgodnie z wytycznymi klinicznymi chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu. Jednak w oparciu o opinię jednego eksperta klinicznego ograniczono ją do schematów: cisplatyna + 5 FU, paklitaksel + karboplatyna, oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX), oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX) (rozd. 4.1 AKL). Nie uzasadniono pominięcia schematów: 5 FU + oksaliplatyna + epirubicyna, 5-FU + cisplatyna + epirubicyna, kapecytabina + cisplatyna + epirubicyna, kapecytabina + oksaliplatyna + epirubicyna.</p>	?	<p>Należy zwrócić uwagę, że wytyczne kliniczne wskazują więcej schematów chemioterapii, które mogą być stosowane we wnioskowanym wskazaniu (szczegółowy rozdz. 3.4.1), a wskazane schematy zostały wybrane przez wnioskodawcę w oparciu o opinię jednego eksperta.</p> <p>Spośród dwóch stanowisk eksperckich otrzymanych przez Agencję, technologie opcjonalne wskazano w jednym stanowisku i częściowo różnią się one od schematów wskazanych przez wnioskodawcę (szczegółowy rozdz. 3.4.2 i 5.3.4).</p> <p>Należy zatem uznać, że w rzeczywistej praktyce klinicznej komparator mógłby obejmować większą liczbę schematów chemioterapii niż cztery schematy wskazane przez wnioskodawcę.</p> <p>Niemniej jednak dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C15 i C16.0 stosujących poszczególne substancje czynne (szczegółowy rozdz. 3.3) wskazują, że substancje czynne wchodzące w skład schematów terapeutycznych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy były stosowane w 2020 r. u większej liczby pacjentów niż substancje czynne wymienione w stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję, a nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy (szczegółowy rozdz. 5.3.1 pkt 1). Należy zwrócić uwagę, że dane te dotyczą tylko poszczególnych substancji czynnych. Ze względu na brak informacji dotyczących linii leczenia brak jest danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Według wnioskodawcy (rozdz. 4.1 AKL) komparatorami dla ocenianej interwencji są schematy przedstawione w pkt. 2. Tymczasem odnaleziono badanie pierwotne KEYNOTE-590 dotyczy jedynie porównania pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs placebo + cisplatyna + 5-FU. W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących wszystkich pozostałych technologii alternatywnych.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie, że z powodu nieodnalezienia odpowiednich dowodów naukowych, takie zestawienie nie jest możliwe do wykonania.
<p>4. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia).</p> <p>W kryteriach włączenia do przeglądu (s. 9 AKL) w zakresie efektów zdrowotnych nie uwzględniono jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L, w związku z czym w AKL nie przedstawiono wyników dla tego punktu końcowego. Tymczasem wartości użyteczności stanu zdrowia oszacowane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-590 są podstawą przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności-kosztów.</p>	?	W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych skorygowano kryteria włączenia do przeglądu, tak żeby nie wykluczały z przeglądu jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L. Natomiast w dalszym ciągu nie przedstawiono w AKL wyników dla tego punktu końcowego.
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>5. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie porównanie schematu pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU ze schematem cisplatyna + 5-FU. Analiza podstawowa powinna uwzględniać również schematy terapeutyczne przedstawione przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU vs mieszane schematy chemioterapii, - pembrolizumab + FOLFOX (oksalipatyna + 5-FU) vs mieszane schematy chemioterapii, - pembrolizumab + XELOX (oksalipatyna + kapecytabina) vs mieszane schematy chemioterapii, - pembrolizumab + wszystkie możliwe schematy chemioterapii vs mieszane schematy chemioterapii. 	TAK	Analiza ekonomiczna uwzględni wszystkie wymienione warianty, zaobserwowana zmienność wartości ICUR wskazuje na niewielki wpływ uwzględnienia kosztów innych schematów na wyniki.
<p>6. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>a. W ramach analizy podstawowej pośrednio wykorzystano użyteczności uzyskane w badaniu KEYNOTE-590 mierzone skalą EQ-5D-5L. Należy zaznaczyć, że w modelu wykorzystano wartości użyteczności w zależności od czasu do śmierci pacjenta, przy zastosowaniu liniowego modelu mieszanego (ang. linear mixed-effect model, LMM), który uwzględniał wskaźniki czasu do zgonu (tj. 0-29, 30-89, 90-179, 180-359 lub ≥ 360 dni do zgonu), obecność/brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych powyżej 3. stopnia oraz efekty losowe na poziomie pacjenta. Dodatkowo przeprowadzono mapowanie w celu przekształcenia danych z kwestionariusza EQ 5D-5L na zalecany przez NICE kwestionariusz EQ-5D-3L. Informacje przedstawione w pliku Excel w zakładce „Utility” nie pozwalają na pełną weryfikację przeprowadzonych obliczeń, które doprowadziły do końcowych wartości użyteczności wykorzystanych w modelu. Proszę o uzupełnienie danych pozwalające na przesłanie kolejnych etapów oszacowań.</p>	TAK	-
<p>3b. Nie przedstawiono uzasadnienia przyjęcia danych klinicznych uzyskanych w badaniu KEYNOTE-590 dla porównania schematu pembrolizumab + cisplatyna + 5-FU ze schematem cisplatyna + 5-FU także dla innych rozważanych schematów. Należy zwrócić uwagę, że zarówno AE wnioskodawcy jak i wytyczne NCCN wskazują na niższą toksyczność oksaliplatyny względem cisplatyny. Natomiast według danych wejściowych uwzględnionych w modelu dla mieszanej chemioterapii, zawierającej m.in.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
oksalipłaty, dla tych schematów terapeutycznych przyjęto takie same dane dot. zdarzeń niepożądanych jak dla schematu 5-FU + cisplatyna.		
<p>7. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Podczas określania udziałów poszczególnych schematów w ramieniu interwencji oraz komparatora wykorzystano dane uzyskane od jednego eksperta. Nie testowano wpływu przyjęcia alternatywnych udziałów na wynik analizy.</p>	TAK	W ramach uzupełnienia dołączono 4 dodatkowe scenariusze (N1.1-N1.4) testujące skrajne wartości udziałów poszczególnych schematów w ramieniu komparatora.
<p>8. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Należy przeprowadzić analizę z perspektywy wspólnej. Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie, iż „Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii, które stanowią niewieki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie i są pomijalne), dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego” (rozdz. 1.5 AE) jest niewystarczające.</p>	TAK	-
IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>9. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Populacja przedstawiona w BIA uwzględnia jedynie pacjentów zdiagnozowanych w danym roku. Populacja pacjentów w BIA nie powinna ograniczać się jedynie do pacjentów zdiagnozowanych w danym roku, gdyż kryteria włączenia do programu lekowego spełniać będą także pacjenci zdiagnozowani we wcześniejszych latach. Zgodnie z kryteriami włączenia zawartymi w projekcie programu lekowego populacja wnioskowana obejmuje pacjentów m.in. z nieoperacyjnym rakiem przełyku lub z przerzutami, czyli uwzględnia także pacjentów po wcześniejszej resekcji guza, którzy wymagają dalszego leczenia (w tym pacjentów, u których pojawiły się przerzuty).</p>	?	<p>Wnioskodawca uznał, iż <i>nieoperacyjny rak przełyku jest obecnie stanem terminalnym, w którym mediana przeżycia jest niewiele dłuższa niż pół roku. Wobec tak krótkiego przeżycia nie należy oczekiwać kumulacji pacjentów z poprzednich lat, zatem szacowanie populacji docelowej w oparciu o zapadalność roczną stanowi wiarygodne przybliżenie.</i></p> <p>Należy jednak zauważyć, że według danych KRN⁴⁵ wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych wynosił 26,5%, wśród kobiet 32,8%, stąd liczebność populacji oszacowana jedynie na podstawie zapadalności może być w pewnym stopniu niedoszacowana.</p>
<p>10. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Część kluczowych założeń w BIA oparto na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z rakiem żołądka zlokalizowanym w obrębie wpustu spośród pacjentów z rakiem żołądka; - odsetek pacjentów z typem gruczolowym raka; - odsetek pacjentów, u których stosuje się chemioterapię; - prognozowane udziały wnioskowanej technologii (przejęcie rynku); - udziały poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu interwencji. <p>Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia.</p>	?	<p>Wnioskodawca zaznacza, że w BIA część założeń przyjęto w oparciu o opinię (...), eksperta o znacznym doświadczeniu klinicznym i uznanej pozycji, zarówno w kraju jak i na świecie. Dodatkowo warto zauważyć, że wbrew uwadze AOTMiT, część spośród wymienionych parametrów była testowana w scenariuszowej analizie wrażliwości (m.in. scenariusz L, scenariusze N).</p> <p>Należy zauważyć, że wytyczne AOTMiT wymieniają opinie eksperckie jako jedno ze źródeł danych w BIA. Wskazują także, że (...) <i>należy przedstawić sposób wyszukiwania, kryteria wyboru źródeł danych, zalety i wady wykorzystanych źródeł oraz kryteria doboru danych i metody ich analizowania. W analizie należy korzystać z danych, których użycie wiąże się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. (...) W</i></p>

⁴⁵ <http://onkologia.org.pl/howotwory-przelyku-c15/>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p><i>przypadku wykorzystania danych pochodzących z nieopublikowanych źródeł (...) ważne jest, aby przedstawić konflikty interesów oraz możliwe źródła błędu systematycznego.</i></p> <p>Wnioskodawca opierając się na jednej opinii eksperckiej nie uwzględnił powyższych wytycznych, nie testował także oszacowanych w ten sposób parametrów (analiza wrażliwości, która została powyżej przywołana, została przeprowadzona w AE).</p>
V. Wskazanie źródeł danych:		
<p>11. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>a. Nie podano dokładnego źródła informacji zamieszczonych w AKL w Aneksie 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Wskazano jedynie, że są to informacje pochodzące z FDA, EMA i MHRA, bez podania szczegółowych danych bibliograficznych;</p>	TAK	-
<p>11b. W AE nie przedstawiono wartości źródłowych dla użyteczności wykorzystanych w modelu (patrz pkt 6a). W AE wskazano, że pochodzą one z badania KEYNOTE-590, natomiast nie wskazano publikacji, w której te dane są dostępne, a wartości te nie zostały przedstawione w AKL.</p>	TAK	-
<p>12. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania 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>W APD, AE i BIA powołano się na opinię eksperta klinicznego bez wskazania, o jakiego eksperta chodzi.</p>	TAK	Wnioskodawca przekazał w uzupełnieniach dane eksperta.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd

Analiza problemu decyzyjnego: nd

Analiza kliniczna: nd

Analiza ekonomiczna: nd

Analiza wpływu na budżet:

- kilka parametrów w BIA oszacowano na podstawie opinii jednego eksperta, ale nie podano konfliktu interesów oraz możliwych źródeł błędu systematycznego dla parametrów oszacowanych na tej podstawie,

- nie wykonano analizy wrażliwości dla parametrów innych niż liczebność populacji.

14. Źródła

Badania pierwotne

Badanie KEYNOTE-590

EUCTR2017-000958-19-ES	EUCTR2017-000958-19-ES. First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-ES . 2017.
Gil 2021	Gil Z, Billan S. Pembrolizumab-chemotherapy for advanced oesophageal cancer. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):726-727. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01607-X.
Kato 2019	Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun JM, Cho BC, Özgüroğlu M, Kojima T, Kostorov V, Hierro C, Zhu Y, McLean LA, Shah S, Doi T. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. <i>Future Oncol</i> . 2019 Apr;15(10):1057-1066. doi: 10.2217/fo-2018-0609. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30735435.
Mansoor 2021	Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P et al. Health-related quality of life(HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2021; 39: 3 SUPPL.
Metges 2022	Metges J-P, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40, no. 4_suppl (February 01, 2022) 241-241. 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.241
NCT03189719	NCT03189719. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03189719 . 2017.
Sun 2021	Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced esophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. PMID: 34454674. Suplement do publikacji po korekcie wykonanej dn. 18.11.2021.

Badania wtórne

Jin 2021	Jin Z, Shen J, Wang C, Chen D, Zhang B, Zhang J, Ajani JA, Bennouna J, Chao J, Yoon HH, Zhu H, Ruan Y, Zhu C, Xu A. Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: evidence and outlook. <i>Ann Transl Med</i> . 2021 Jul;9(14):1189. doi: 10.21037/atm-21-2804. PMID: 34430630; PMCID: PMC8350624.
da Silva 2021	da Silva LL, Aguiar PN Jr, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 May 26;13(11):2614. doi: 10.3390/cancers13112614. PMID: 34073475; PMCID: PMC8199431.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2020	Shah MA. et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline, American Society of Clinical Oncology, 2020, Volume 38, Issue 23, DOI https://doi.org/10.1200/JCO.20.00866
ASCO 2021	Shah MA. et al. Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , American Society of Clinical Oncology, 2021, Volume 39, Issue 28, DOI https://doi.org/10.1200/JCO.21.01831
AWMSG 2021	Pembrolizumab (Keytruda) Reference number 4439 https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda11/ (dostęp: 17.03.2022 r.)
BGGT 2021	Rocha-Filho Duilio R, et al. (2021) Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of esophageal cancer <i>ecancer</i> 15:1195, https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1195
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda) Project Number: PC0250-000 Final Recommendation: December 20, 2021 https://www.cadth.ca/pembrolizumab-1 (dostęp: 17.03.2022 r.)
ESMO 2016	Lordick F. et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw329 (dostęp: 21.03.2022 r.)
HAS 2021	KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab) Commission de la Transparence avis 15 decembre 2021 CT19360 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313589/fr/keytruda-25-mg/ml-pembrolizumab (dostęp: 21.03.2022 r.)
HCOG-SG 2019	Fountoulakis A. et al. Consensus statement of the Hellenic and Cypriot Esophageal Cancer Study Group on the diagnosis, staging and management of esophageal cancer, <i>Updates in Surgery</i> (2019) 71:599–624, https://doi.org/10.1007/s13304-019-00696-3

IQWiG 2022 IQWiG-Berichte – Nr. 1292 Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag: A21-144 Version: 1.0 Stand: 11.02.2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/756/> (dostęp: 21.03.2022 r.)

NCCN 2.2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2022 – February 11, 2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (dostęp: 21.03.2022 r.)

NCPE 2021 Pembrolizumab (Keytruda®) for oesophageal carcinoma or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma . HTA ID: 21032 Rapid review completed 05/08/2021 <https://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-hta-id-21032/> (dostęp: 17.03.2022 r.)

NICE 2018 Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults, NICE guideline [NG83], Published: 24 January 2018 (dostęp: 21.03.2022 r.)

NICE 2021 Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer. Technology appraisal guidance [TA737] Published: 20 October 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737> (dostęp: 17.03.2022 r.)

PBAC 2021 Pembrolizumab Case ID: a422 PBAC meeting date: November 2021 <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/640.html> (dostęp: 21.03.2022 r.)

PBAC 2021 Public Summary Document Public Summary Document – November 2021 PBAC Meeting, 6.05 PEMBROLIZUMAB <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/pembrolizumab-oac-psd-nov-2021.pdf> (dostęp: 11.04.2022 r.)

PTOK 2015 Potemski P. et al. Nowotwory układu pokarmowego, Aktualizacja na dzień 02.12.2015, http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (dostęp: 21.01.2022 r.)

SMC 2022 Pembrolizumab (Keytruda) SMC2420 Publication due date: 09 May 2022 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/> (dostęp: 17.03.2022 r.)

SEOM 2016 Martin-Richard M, et al.. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). Clin Transl Oncol. 2016 Dec;18(12):1179-1186. doi: 10.1007/s12094-016-1577-y. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27900538; PMCID: PMC5138258. (dostęp: 21.03.2022 r.)

Pozostałe publikacje

ACS 2020 American Cancer Society. Survival Rates for Esophageal Cancer. 2020. <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates/> (dostęp: 11.04.2022 r.)

ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data aktualizacji przez EMA: 09.02.2022 r.)

Gavin 2012 Gavin A, Francisci S, Foschi R, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: a EUROCARE-4 study. Cancer epidemiology. 2012; 36(6):505-12.

Golicki 2015 Golicki, D., & Niewada, M. (2015). General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn, 125(1-2), 18-26. <https://pdfs.semanticscholar.org/93f8/d9b2b0bcd973adc7d68fdd041561bdb489ab.pdf> (dostęp: 11.04.2022 r.)

Komunikat NFZ – dane za styczeń 2022 Aktualności Centrali. Komunikat DGL Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. 28.03.2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8175.html> (dostęp: 07.04.2022 r.)

Latimer 2013 Latimer N. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. NICE Decision Support Unit 2013.

Rosa 2021 Kristi Rosa. Guidelines for Gastric and Esophageal Cancers Expand to Include NGS, Immunotherapies. May 15, 2021. Targeted Therapies in Oncology, May 2021, Volume 10, Issue 7. <https://www.targetedonc.com/view/guidelines-for-gastric-and-esophageal-cancers-expand-to-include-ngs-immunotherapies>

Siewert 1996 Siewert, J. R., & Stein, H. J. (1996). Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. Diseases of the Esophagus, 9(3), 173-182. <https://academic.oup.com/dote/article/9/3/173/2798630?login=true> (dostęp: 25.03.2022 r.)

Tanaka 2010 Tanaka T, Fujita H, Matono S, et al. Outcomes of multimodality therapy for stage IVB esophageal cancer with distant organ metastasis (M1-Org). Diseases of the Esophagus. 2010; 23(8):646-51.

Wu 2016 Wu S-G, Xie W-H, Zhang Z-Q, et al. Surgery combined with radiotherapy improved survival in metastatic esophageal cancer in a surveillance epidemiology and end results population-based study. Scientific reports. 2016; 6:28280.

Wu 2017 Wu S-G, Zhang W-W, He Z-Y, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: A population-based study. Cancer Management and Research. 2017; 9:781.

15. Załączniki

15.1. Analizy HTA

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 22.03.2022);
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 23.03.2022);
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021 (aktualizacja 21.03.2022);
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K. Warszawa, grudzień 2021;
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda z dn. 28.03.2022 r. zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.7.2022.ML.15.

15.2. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 39. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ na 1 marca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 18)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	67,19
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	134,38
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	447,93
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991004736	63,99	67,19	67,19
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991004699	426,60	447,93	447,93
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991011079	86,40	90,72	67,19
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991011239	576,00	604,80	447,93
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	447,93
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
Carboplatinum	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85

Carboplatinum	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
Carboplatinum	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
Carboplatinum	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Docetaxelum	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60
Docetaxelum	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70
Docetaxelum	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08

Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16
Doxorubicini hydrochloridum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37
Etoposidum	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
Etoposidum	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
Etoposidum	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
Etoposidum	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71

Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1061,62	1114,70	1114,70
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	161,59	169,67	169,67
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	419,75	440,74	440,74
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	777,60	816,48	588,80

Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	2678,40	2812,32	1177,59
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	4017,60	4218,48	1766,39
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	30,78	32,32	32,32
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	61,56	64,64	64,64
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	123,12	129,28	129,28
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	32,32
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	64,64
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	129,28
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40

Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909990672172	453,60	476,28	236,25
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909990672219	635,04	666,79	330,75
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909990672233	816,48	857,30	425,25
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909990672158	90,72	95,26	47,25
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909990672196	1134,00	1190,70	590,63
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909990716999	22,68	23,81	11,81
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	330,75
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	425,25
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	590,63
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	225,00	236,25	236,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	315,00	330,75	330,75
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	405,00	425,25	425,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	45,00	47,25	47,25
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	562,50	590,63	590,63
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	11,25	11,81	11,81
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	183,60	192,78	192,78
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	257,04	269,89	269,89
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	330,48	347,00	347,00
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	36,72	38,56	38,56
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	459,00	481,95	481,95
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	9,18	9,64	9,64