



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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



Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.22.2022

Data ukończenia: 23.06.2022 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CER	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRC	Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-3L	3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. 3-level EuroQoL 5 Dimensions)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GHS/QOL	Ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. global health status/quality of life)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HUS	Użyteczności stanów zdrowia (ang. health utility score)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. 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.)
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. least-squares method)
LY	Lata życia (ang. life years)

Me	Mediana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
ne	Nie do oszacowania (ang. not estimable)
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 (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NR	Nie osiągnięto (ang. not reached)
ns	Brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response ratio)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PANI	Panitumumab
PBAC	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
PD	Progresja choroby (ang. progressive disease)
PEM	Pembrolizumab
PF	Funkcjonowanie w sferze fizycznej (ang. physical functioning)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PFS12	Odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 12. mies.
PFS24	Odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 24. mies.
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PROs	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. patient reported outcomes)
PS ECOG	Stopień sprawności wg skali Eastern Cooperative Oncology Group
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
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 technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
SD	Choroba stabilna (ang. stable disease)
SF	Funkcjonowanie w sferze społecznej (ang. social functioning)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SoC	Opieka standardowa (ang. standard of care)
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
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
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 z późn. zm.)
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.)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	69
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła.....	77
15.	Załączniki.....	79
15.1.	Wykaz produktów leczniczych	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.04.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3881.2021.13.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego [REDACTED]
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

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

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>Czerniak 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>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) 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, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetrekselem 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 paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>) 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, <i>autologous stem cell transplant</i>), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p>Rak urotelialny Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (...).</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, <i>Combined Positive Score</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (...).</p> <p>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>) Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (...).</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (...).</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, <i>renal cell carcinoma</i>) Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytynbem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (...).</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (...).</p> <p>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>Rak jelita grubego (ang. CRC, <i>colorectal cancer</i>) Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabinością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, <i>microsatellite instability-high</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, <i>mismatch repair deficient</i>).</p> <p>Rak przełyku 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. W ramach wniosków o objęcie refundacją był oceniany w następujących wskazaniach:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)” – zlecenie 16/2022¹ w BIP AOTMiT. Wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko 36/2022) i warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja 38/2022);
- w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi)” – zlecenie 62/2021² 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 159/2020³ 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 275/2019⁴ 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 131/2019⁵ 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 121/2019⁶ 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 111/2019⁷ 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.

Ponadto produkt leczniczy Keytruda 17 razy oceniano w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło raka jelita grubego z MSI-H/dMMR.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7666-16-2022-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7361-62-2021-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6853-159-2020-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6432-275-2019-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6127-131-2019-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6104-121-2019-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6082-111-2019-zlc> (dostęp: 13.06.2022 r.)

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	program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	[REDACTED]

na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020

Etiologia i patogenezą

Okolo 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- epidemiologiczne – wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- tzw. jelitowe – występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC)], występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- dietetyczne – zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- mieszane – obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebiecie cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*).

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020, NCI 2022

Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwężający światło oraz typ rozlegle naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane, gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego. Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokrynne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy).

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu

wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020

Diagnostyka

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego – umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą do rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji.

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy stosuje się klasyfikację TNM Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 8. edycja z 2016 roku. System klasyfikacji TNM opiera się na 3 składowych:

- T – wielkości/rozległości guza pierwotnego;
- N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych;
- M – braku lub obecności przerzutu odległego.

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020

Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

Sposób leczenia jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosowane są: resekcja, chemioterapia przed-/pooperacyjna; radioterapia przed-/pooperacyjna; leczenie systemowe: chemioterapia, terapie biologiczne, leczenie paliatywne.

Źródło: PTOK 2020

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Obecność MSI-H stanowi pozytywny czynnik rokowniczy (odpowiedź na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, zwiększona przeżywalność).

Źródło: Raport nr OT. 4331.17.2020, NCI 2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
rak jelita grubego (C18-C20 wg ICD-10) u osób dorosłych	ok. 25 000	ok. 100	KRN 2019 Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego szacunek własny	19 000 (zapadalność)	-	Dane KRN	ok. 18 tys. rocznie	-	Krajowy Rejestr Nowotworów
zaawansowany rak jelita grubego (RJG)	ok. 6 250	ok. 100		4 000	-	Szacunki własne	ok. 6 tys. rocznie	-	Więckowska B. i wsp. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. 2015; oraz szacunki własne
zaawansowany RJG kwalif. kujący się do leczenia w I linii w ramach istniejącego programu lekowego	ok. 2 000	ok. 100		3 000	-	Szacunki własne	ok. 3 240 osób rocznie	-	
zaawansowany RJG kwalif. kujący się do leczenia w I linii w ramach proponowanego programu lekowego z potwierdzonym MSI-H/dMMR	ok. 100	ok. 100		150	150	Szacunki własne	ok. 160 osób rocznie	Maksymalnie ok. 50-70 osób rocznie (nie więcej niż ok. 30%-40% spośród ww. grupy ok. 160 osób)	Więckowska B. i wsp. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. 2015; Dung T Le. i wsp. Science 28;357(6349):409-413; Buchler T. Front Oncol. 2022 Apr 28; 12:888181. szacunki własne na podstawie stosowania programu u pacjentów z rozszanym

Wskazanie	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej			Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii			Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
									<i>rakiem jelita grubego</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

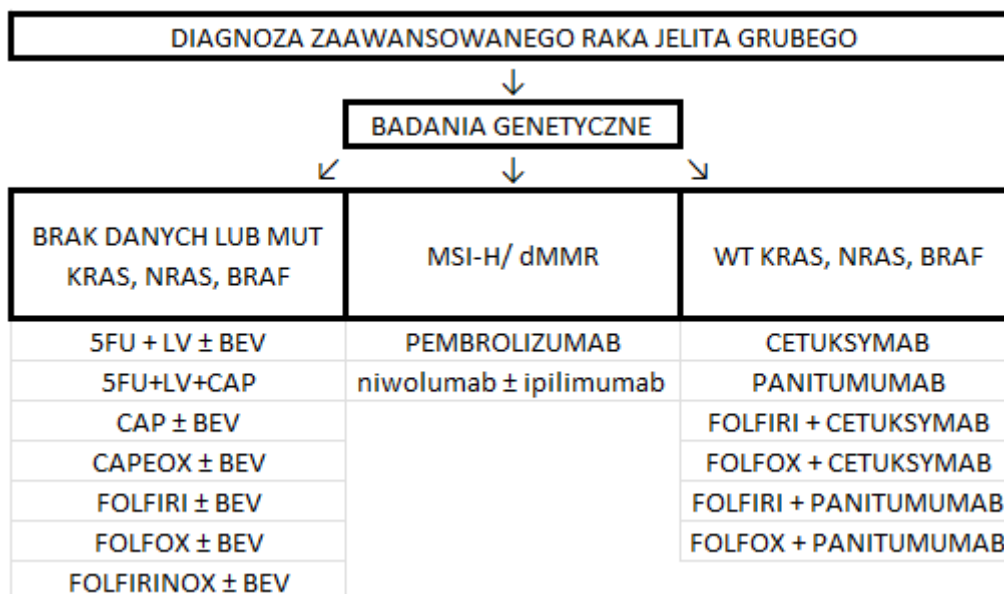
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: colorectal cancer, guidelines, management, statement, treatment, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.05.2022 r. We wnioskowanym wskazaniu pembrolizumab został zarejestrowany przez EMA do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 21 stycznia 2021 r., w związku z czym w wytycznych przytoczonych przed tą datą nie ma zaleceń dotyczących stosowania pembrolizumabu.

Wytyczne wskazują kilka schematów leczenia, które mogą zostać zastosowane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Najważniejszymi parametrami decydującymi o wyborze leczenia są: występowanie określonych mutacji genetycznych, stan sprawności pacjenta, dynamika choroby nowotworowej, choroby współwystępujące oraz przewidywana toksyczność leczenia.

W zależności od statusu genów, dla których wykazano powiązanie z rakiem jelita grubego (CRC), zaleca się stosowanie określonych schematów leczenia, np.: KRAS/NRAS/BRAF WT → FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab; RAS MUT → bewacyzumab.

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z MSI-H/dMMR pojawią się od 2021 roku. W amerykańskich wytycznych NCCN oraz NCI z 2022 r. zaleca się stosowanie pembrolizumabu lub niwolumabu z ipilimumabem, przy czym w dokumencie NCCN podkreślono, że pembrolizumab jest preferowaną opcją. Ponadto wytyczne kanadyjskie ASH z 2021 r. wskazują, że w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR zaleca się pembrolizumab lub pozostałe schematy bez wskazania konkretnych substancji.



Rysunek 1. Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego (opracowanie własne na podstawie wytycznych)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2022 (USA) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>U pacjentów, u których można zastosować intensywne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX ± BEV; • CAPEOX ± BEV; • FOLFOX + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT); • FOLFIRI ± BEV; • FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT); • FOLFIRINOX ± BEV; • niwolumab ± ipilimumab lub pembrolizumab (preferowany) (tylko dMMR/MSI-H). <p>U pacjentów, u których nie można zastosować intensywnego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5FU ± LV ± BEV; • kapecytabina ± BEV; • cetuksymab/panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF WT) [2B]; • niwolumab lub pembrolizumab (preferowany) (tylko dMMR/MSI-H); • niwolumab + ipilimumab (tylko dMMR/MSI-H) [2B]; • trastuzumab + (pertuzumab/lapatynib) (z amplifikacją HER2 + RAS + BRAF WT). <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p>NCI 2022 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o 5FU – podstawowy schemat stosowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego (±LV); o kapecytabina [1iiA]; o irynotekan – schematy: IFL [1iiA]; FOLFIRI [1iiDiii]; o oksaliplatyna – schematy: CAPOX; FUOX; FOLFOX [1iiDiii]; o bewacyzumab [1iiDiii]; +FOLFIRI; +IFL; +FOLFOX [1iiA]; o FOLFOXIRI + bewacyzumab [1iiDiii]; o cetuksymab – u pacjentów bez mutacji KRAS; u pacjentów opornych na 5FU i IRI [1iiDiii, 3iiiDiv]; +FOLFIRI [1iiDii];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ aflibercept + FOLFIRI – w drugiej linii, u pacjentów uprzednio leczonych schematem FOLFOX [1A]; ○ ramucyrumab + FOLFIRI, akceptowalny schemat w drugiej linii leczenia, po schemacie FOLFOX + bewacyzumab; ○ panitumumab – u pacjentów opornych na ChT [1iiDii]; +FOLFOX-4 u pacjentów RAS WT i BRAF WT [3iiiA]; +FOLFIRI u pacjentów RAS WT [1iiDii]; ○ regorafenib – u pacjentów z progresją po uprzedniej terapii; ○ triflurydyna i tipiracyl – u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia (5FU, OX, IRI, BEV, w RAS WT cetuksymab lub pabutumumab) [1iiA]; ○ enkorafenib + cetuksymab – u pacjentów z mutacjami BRAF V600E, z uprzednio leczonym rakiem okrężnicy [1iiA]. <p><u>Immunoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ pierwsza linia: monoterapia pembrolizumabem (pacjenci z MSI-H/dMMR) [1iiC], niwolumab i ipilimumab (pacjenci z MSI-H/dMMR) [1iiiD]; ○ druga linia: monoterapia pembrolizumabem (pacjenci z MSI-H/dMMR), monoterapia niwolumab (pacjenci z MSI-H/dMMR, wcześniej leczeni), niwolumab i ipilimumab (pacjenci po co najmniej 1 linii chemioterapii). <p><u>Udział w badaniach klinicznych.</u></p> <p><u>Leczenie paliatywne:</u> radioterapia, ChT, chemioradioterapia.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>podwójnie zamaskowane</i> ii. <i>niezamaskowane</i> 2. <i>nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne</i> 3. <i>serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>populacyjne, kolejne serie przypadków</i> ii. <i>kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)</i> iii. <i>nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).</i> <p><u>Istotność punktów końcowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> A. <i>całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego</i> B. <i>śmiertelność specyficzna dla przyczyn</i> C. <i>ocena jakości życia</i> D. <i>pośrednie surogaty</i> <ol style="list-style-type: none"> i. <i>przeżycie wolne od zdarzenia</i> ii. <i>przeżycie wolne od choroby</i> iii. <i>przeżycie wolne od progresji</i> iv. <i>wskaźnik odpowiedzi guza.</i>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Standardowa opieka w przypadku zaawansowanego (przerzutowego) raka jelita grubego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zależy od sprawności, mutacji RAS, oceny lekarza i preferencji pacjenta; • leczenie pierwszej linii: LV; FOLFOX; FOLFIRI; CAPOX; dla pacjentów w dobrym stanie i z RAS MUT – FOLFIRI; dla pacjentów w złym stanie – kapecytabina; pembrolizumab (bez względu na status RAS); • leczenie drugiej linii: pacjenci z RAS WT – FOLFOX/FOLFIRI + inhibitor EGFR (cetuksymab, panitumumab). <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>ASH 2021 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego (IV stopnia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych; • u nowo zdiagnozowanych pacjentów należy przeprowadzić testy genetyczne (RAS, BRAF, MSI, dMMR); • jeśli u pacjenta nie występują inne poważne problemy zdrowotne i PS wynosi 0-2 należy zaproponować ChT paliatywną; • w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR – pembrolizumab (lub pozostałe schematy); • w przypadku stwierdzenia BRAF MUT – FOLFIRI ± bewacyzumab lub enkorafenib + cetuksymab; • w przypadku stwierdzenia RAS WT + lewostronny pierwotny guz – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab lub ± EGFR lub panitumumab; • w przypadku stwierdzenia RAS WT + prawostronny pierwotny guz – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab lub panitumumab; • w przypadku stwierdzenia RAS MUT – FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI ± bewacyzumab; • lub pozostałe opcje terapeutyczne: kapecytabina+5-FU+ratitrexed lub irynotekan lub FOLFOX/CAPOX ± bewacyzumab lub panitumumab (RAS WT) lub triflurydyna tipiracyl lub regorafenib lub udział w badaniu klinicznym. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																			
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rak jelita grubego: rak okrężnicy i rak zągięcia esiczo-odbytniczego:</p> <p>W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji (w chorobie uogólnionej), należy zastosować terapię systemową w celu wydłużenia czasu przeżycia ogólnego (I, A).</p> <p>Leczenie pierwszej linii – wybór terapii zależy od: stanu sprawności chorych, współistniejącej chorobowości, wieku biologicznego (IV, A); dynamiki choroby nowotworowej, objawów nowotworu, wyników badań laboratoryjnych oraz stopnia zajęcia narządów krytycznych (IV, A); charakterystyki molekularnej nowotworu (I, A); wcześniejszego leczenia uzupełniającego (II, B); preferencji chorych, dotyczących spodziewanej toksyczności (V, A).</p> <p>Jeśli nie ma przeciwwskazań do zastosowania intensywnego leczenia należy zastosować dwulekową chemioterapię z dodatkiem leku biologicznego (I, A). Dobór leków dodanych do fluoropirymidyny należy uzależnić od uprzednio stosowanych leków (np. irynotekan u chorych leczonych uprzednio oksaliplatyną) (I, B).</p> <p>Leki anti-EGFR mogą przynieść korzyści w przypadku potwierdzenia prawidłowego stanu genów RAS (I, A) i BRAF (II, B). Leki anti-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E).</p> <p>Skuteczność stosowania leków antyangiogennych jest niejasna (np. IFL+bewacyzumab, jednak schemat IFL uznaje się za nieoptymalny i nie zaleca się jego stosowania (I, C); irynotekan/oksaliplatyna+fluorouracyl+ bewacyzumab (I, B)).</p> <p>Skojarzenia FOLFIRI+cetuksymab lub FOLFIRI+bewacyzumab mają podobną skuteczność (II, B).</p> <p>Nie ma jednoznacznych dowodów na wyższą skuteczność bardziej intensywnej chemoterapii – schematów trójlekowych z lub bez dodatku leku biologicznego (II, C), natomiast wiąże się z większą toksycznością. U niektórych chorych w dobrym stanie, ale z gorszym rokowaniem (np. mutacja BRAF V600), takie postępowanie (np. FOLFIRI+bewacyzumab) może stanowić preferowaną opcję (II, B).</p> <p>Wybór rodzaju chemioterapii stosowanej bez leku biologicznego powinien uwzględnić spodziewaną toksyczność, skuteczność irynotekanu i oksaliplatyny jest podobna (I, A).</p> <p>U chorych w gorszym stanie zaleca się stosowanie fluoropirymidyny w monoterapii (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) (I, A). Pozytywnie na wydłużeniu PFS i OS wpływa dodanie bewacyzumabu do fluoropirymidyny.</p> <p>Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A). Wystąpienie specyficznej dla oksaliplatyny toksyczności (np. polineuropatii) często wymusza odstawienie tego leku i kontynuację terapii samą fluoropirymidyną (IV, A). Wykazano, że 2-miesięczna terapia schematem FOLFIRI, po której każdorazowo następuje 2-miesięczna przerwa, jest nie gorsza w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego niż leczenie ciągłe (II, C).</p> <p>Rak odbytnicy – leczenie systemowe analogiczne jak w przypadku raka okrężnicy (I, A).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</i></p> <p><i>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</i></p> <p><i>III. Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</i></p> <p><i>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</i></p> <p><i>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</i></p> <p><i>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane.</i></p>																			
<p>ASCO 2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego:</p> <table border="1" data-bbox="354 1648 1441 1984"> <thead> <tr> <th data-bbox="354 1648 625 1715" rowspan="2">Populacja</th> <th colspan="4" data-bbox="625 1648 1441 1682">Poziom opieki</th> </tr> <tr> <th data-bbox="625 1682 796 1715">Podstawowy</th> <th data-bbox="796 1682 986 1715">Ograniczony</th> <th data-bbox="986 1682 1176 1715">Średni</th> <th data-bbox="1176 1682 1441 1715">najlepszy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="354 1715 625 1854">Nieznany status RAS</td> <td data-bbox="625 1715 796 1854">opieka paliatywna [rekomendacja silna]</td> <td data-bbox="796 1715 986 1854">monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]</td> <td data-bbox="986 1715 1176 1854">dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]</td> <td data-bbox="1176 1715 1441 1854">dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="354 1854 625 1984">RAS WT + prawostronny pierwotny guz</td> <td data-bbox="625 1854 796 1984">-</td> <td data-bbox="796 1854 986 1984">-</td> <td data-bbox="986 1854 1176 1984">dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]</td> <td data-bbox="1176 1854 1441 1984">dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]</td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Poziom opieki				Podstawowy	Ograniczony	Średni	najlepszy	Nieznany status RAS	opieka paliatywna [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	RAS WT + prawostronny pierwotny guz	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]
Populacja	Poziom opieki																			
	Podstawowy	Ograniczony	Średni	najlepszy																
Nieznany status RAS	opieka paliatywna [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]																
RAS WT + prawostronny pierwotny guz	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anti-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	RAS WT + lewostronny pierwotny guz	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	dwuskładnikowa ChT ±anty-EGFR lub ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS WT ± BRAF MUT, pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących i/lub gdy celem jest zmniejszenie guza	-	-	trójskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	trójskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS WT i pacjenci z istniejącą wcześniej neuropatią, chorobami współistniejącymi, nie kwalifikujący się do agresywnej chemioterapii lub osoby starsze	-	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS WT i pacjenci z istniejącą wcześniej neuropatią, chorobami współistniejącymi, nie kwalifikujący się do chemioterapii lub osoby starsze	-	-	-	monoterapia anti-EGFR [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS WT i bardzo zły stan sprawności (PS 3-4) lub choroby współistniejące	tylko leczenie podtrzymujące [rekomendacja silna]				
	Dowolny status RAS i dMMR lub MSI-H oraz pacjenci nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii	-	-	-	inhibitory punktów kontrolnych [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS MUT	-	-	dwuskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS MUT i pacjenci z dobrym PS i bez poważnych chorób współistniejących lub gdy celem jest zmniejszenie guza	-	-	trójskładnikowa ChT [rekomendacja silna]	trójskładnikowa ChT ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
	RAS MUT i wcześniej istniejąca neuropatia, osoby starsze, choroby współistniejące lub nie kwalifikujące się do agresywnej chemioterapii	-	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną [rekomendacja silna]	monoterapia fluoropirymidyną ±anty-VEGF (bewacyzumab) [rekomendacja umiarkowana]	
Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.						
ESMO 2016 (mCRC)/ 2017 (rectal) (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów	Leczenie pierwszej linii zaawansowanej choroby: <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie leków biologicznych, chyba że występują przeciwwskazania [I, A]; • bewacyzumab należy stosować w skojarzeniach dwulekowych (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) lub trójlekowych (FOLFOXIRI) u wybranych pacjentów, potencjalnie również u pacjentów z mutacjami BRAF [II, B]; • u pacjentów nietolerujących agresywnego leczenia należy zastosować monoterapię fluoropirymidyną [I, B]; • przeciwciała anti-EGFR należy stosować w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI [I, A], nie należy stosować ich w skojarzeniu ze schematami opartymi na kapecytabinie i 5-FU [I, E]. <u>Rak odbytnicy</u> – leczenie systemowe analogiczne jak w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego.					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany.</i></p> <p><i>E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p>

Skróty: 5FU – 5-fluorouracyl; BEV – bewacyzumab; CAP – kapecytabina; CAPOX/XELOX –kapecytabina + oksaliplatyna (różne dawki); ChT – chemioterapia; FOLFIRI – kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan; FOLFOX – kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatyna; FUOX – 5-fluorouracyl + oksaliplatyna; IFL – irynotekan, fluorouracyl, leukoworyna; LV – leukoworyna (inaczej kwas folinowy); MUT – mutant, zmutowana wersja genu; PS – Performance Status; WT – typ dziki (niezmutowany) genu (ang. *wild type*)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory EGFR plus chemioterapia (dla chorych bez mutacji KRAS/NRAS/BRAF) • Bevacizumab plus chemioterapia (dla chorych z mutacją powyżej) • Chemioterapia (najczęściej stosowane leczenie) 	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX +CET • FOLFOX +PAN • FOLFIRI +CET • FOLFIRI + PAN • FOLFIRI+BEV • FOLFOX/FOLFIRI 	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFOX • Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFIRI • Panitumumab + schemat FOLFOX • Panitumumab + schemat FOLFIRI • Bewacyzumab + schemat FOLFIRI • Chemioterapia FOLFOX • Chemioterapia FOLFIRI
Technologia najtańsza	-	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI+BEV • FOLFOX/FOLFIRI 	Chemioterapia FOLFIRI
Technologia najskuteczniejsza	-	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX +CET • FOLFOX +PAN • FOLFIRI +CET • FOLFIRI + PAN • FOLFIRI+BEV • FOLFOX/FOLFIRI 	Cetuksymab + chemioterapia wg schematu FOLFOX
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak powszechnej dostępności do wszystkich wymienionych wyżej sposobów leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.	Brak skuteczności leczenia pomimo włączenia z aktualnie obowiązującymi kryteriami istniejących Programów Lekowych dla zaawansowanych	• Ograniczona liczba jednostek ochrony zdrowia, które posiadają dostęp do programu lekowego B.4. terapii zaawansowanego raka jelita grubego, a co za tym

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
		<p>nowotworów jelita grubego (nie uwzględniają oceny MSI-H a to może być elementem wpływającym na wrażliwość na chemioterapię).</p>	<p>idzie – brak powszechnej dostępności terapii w ramach programu lekowego dla pacjentów, zwłaszcza w mniejszych ośrodkach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak koordynacji wykonania świadczeń medycznych niezbędnych do włączenia leczenia, co skutkuje wydłużeniem czasu od zgłoszenia się pacjenta z pierwszymi objawami choroby do włączenia leczenia w ramach programu • Rozpoznawanie zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z stanie ogólnym uniemożliwiającym ich włączenie do programu • Trudności w dostępie do laboratoriów wykonujących badania molekularne genów RAS, co utrudnia stosowanie leków anty-EGFR • Brak standardu opisu wyniku badania histopatologicznego, czego brak powoduje konieczność ponawiania badań bardziej szczegółowych tego samego typu
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Dostępność do nowoczesnych metod leczenia – dla wszystkich chorych wymagających takiego leczenia.</p> <p>Przywrócenie Programu Badań Przesiewowych, aby ograniczyć liczbę chorych z zaawansowanym (przerzutowym) rakiem jelita grubego, który niezrozumiałą decyzją brakiem odpowiednich działań przez Ministerstwo Zdrowia - został praktycznie zawieszony z końcem grudnia 2021. Brak Programu – powoduje zwiększenie liczby chorych wymagających najdroższych leków potrzebnych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.</p>	<p>Umożliwić terapię opartą o pembrolizumab dla grupy chorych z MSI-H w ramach Programu Lekowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawa dostępności oraz zwiększenie liczby wykonywanych kolonoskopii profilaktycznych (w tym np. wprowadzenie badań przesiewowych jelita grubego u pacjentów > 50 roku życia do obowiązkowych badań w ramach medycyny pracy) • Poprawa wyceny świadczeń profilaktycznych (badania kolonoskopii) • Zniesienie limitów w realizacji świadczeń ze świadczeniodawcami realizującymi procedury kolonoskopii • Wprowadzenie skoordynowanego, kompleksowego, wystandaryzowanego, wielodyscyplinarnego modelu organizacyjnego w opiece nad chorymi na raka jelita grubego, który zapewniłby: sprawne rozpoznawanie, określanie zaawansowania nowotworu, wykorzystanie leczenia skojarzonego z udziałem wszystkich metod postępowania (o ile są uzasadnione naukowo) oraz czynną obserwację onkologiczną po zakończeniu leczenia

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Tylko 5% chorych z zaawansowanym (przerzutowym) rakiem jelita grubego ma status MSI-high lub dMMR czyli będzie spełniać podstawowy warunek włączenia do leczenia pembrolizumabem. Konieczne jest wykonywanie badań molekularnych u wszystkich chorych.</p>	<p>Rutynowa ocena w badaniu histopatologicznym w zaawansowanych nowotworach MSI-H. Innych problemów nie widzę przy jasno określonych kryteriach włączenia i wyłączenia z programu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wprowadzenie monitorowania jakości wyników terapii, niezależne od ośrodka leczącego Brak standaryzacji laboratoriów molekularnych/genetycznych do oceny MSI-H/dMMR Brak łatwego dostępu do laboratoriów i badań określającego niestabilność mikrosatelitarną (MSI-H/dMMR), co jest warunkiem niezbędnym do stosowania omawianej technologii; dotyczy to zwłaszcza mniejszych ośrodków, poza dużymi miastami Duży koszt badań NGS, które mogą być niezbędne do wykonania w przypadku uzyskania braku zadowalającego/wiarygodnego wyniku tańszą techniką immunohistochemiczną Podobnie, jak to jest w przypadku dostępu do obecnego programu lekowego B.4. prawdopodobne trudności z dostępem pacjentów do ośrodków posiadających kontrakt z NFZ na terapię w ww. programie, część pacjentów nie będzie miała możliwości skorzystania z ocenianej technologii.
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Nie widzę.</p>	<p>Przy jasno określonych kryteriach włączenia i wyłączenia z programu, brak możliwości nadużyć!</p>	<p>Nie widzę, włączenie pacjentów będzie określone programem.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Tylko chorzy ze statusem MSI-high/ dMMR.</p>	<p>Nie ma jednoznacznych danych, ale analizując wyniki badania KEYNOTE 177 i po analizie grupy widać większą korzyść w medianie OS u młodszych chorych, płęć męska, w ECOG 0, i w KRAS/NRAS wildtype.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wg obecnie dostępnych danych wśród pacjentów z zaawansowanym (rozszianym) rakiem jelita grubego podgrupa z niestabilnością satelitarną (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) powinna mieć największą szansę na uzyskanie większej korzyści ze stosowania ocenianej technologii. Biorąc pod uwagę wyniki badania Keynote-177, oceniając pacjentów wydzielonych w ramach analizy podgrup, nie wydaje się, aby istniały dodatkowe szczególne grupy pacjentów, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowanej technologii, niż ww. podgrupa MSI-H/dMMR.
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj.</p>	<p>Bez opisanego wyżej statusu molekularnego.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>W przypadku większości pacjentów z rozszianym rakiem jelita grubego (ok. >95%), tj. bez niestabilności satelitarnej</p>

Ekspert	Prof. dr hab. Jarosław Reguła Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii	Dr n. med. Emilia Filipczyk- Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?			<i>(pacjenci MSI stable) lub bez zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (pMMR), nie oczekuje się odniesienia korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej technologii.</i>
Proszę wskazać, czy stwierdzenie występowania zaburzeń genetycznych typu MSI-H/dMMR stanowi czynnik rokowniczy w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego oraz czy ma wpływ na wybór stosowanego leczenia	<p>Tak.</p> <p>Pacjenci z rakiem jelita grubego z zaburzeniem genetycznym MSI-H/dMMR mają generalnie lepsze rokowanie.</p> <p>W tej grupie chorych – dodatkowo jest bardzo dobra informacja, bo istnieje możliwość, aby jeszcze bardziej poprawić wyniki leczenia dzięki możliwości wyboru leczenia celowanego, gdyż te raki doskonale odpowiadają na nowoczesną immunoterapię (np. za pomocą pembrolizumabu (...)).</p> <p>Spśród obecnie dostępnych leków – nie ma takiego dobrze udokumentowanego, który wypełniałby taką rolę jak immunoterapia za pomocą pembrolizumabu.</p>	<p>Tak.</p> <p>Ocena niestabilności mikrosatelitarnej MSI, która jest markerem skuteczności mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (MMR) wydaje się być przydatna w kwalifikacji chorych do chemioterapii adjuwantowej w II stopniu zaawansowania klinicznego po radykalnej chirurgii, okazało się bowiem, że chorzy z MSI-H mają dłuższe przeżycie całkowite przy ograniczonej korzyści z CHTH opartej o 5-FU (Efran Dotan "Semin. Oncol 2011,38:511-520). Gryfe i wsp. wykazali lepsze rokowanie w tej grupie chorych. Raki jelita grubego z MSI-high są podatne na leczenie immunoterapią, jednak nie odpowiadają na standardowe leczenie chemioterapeutyczne. Komisja Europejska w sprawie skojarzonej immunoterapii w raku jelita grubego zadecydowała o zarejestrowaniu immunoterapii skojarzonej nivolumab plus ipilimumab w terapii dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z zaburzeniami nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA dMMR, bądź z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną MSI-H. W badaniach CheckMate – 142 i KEYNOTE – 177 pacjenci z MSI-H/dMMR otrzymujący immunoterapię pembrolizumabem mieli dwukrotnie wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji z 8,2 m w grupie leczonej chemioterapią do 16,5 m w grupie z pembrolizumabem (...) Reasumując wydaje się, że terapia immunologiczna dla tej grupy chorych jest najlepsza .</p>	<p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego rozpoznanie zaburzeń genetycznych typu MSI-H/dMMR stanowi czynnik predykcyjny odpowiedzi na terapię anty-PD-L1, takim jakim jest jak oceniana technologia (monoterapia pembrolizumabem). Dlatego też rozpoznanie MSI-H/dMMR może mieć wpływ na wybór terapii anty-PD-L1 w tej grupie pacjentów - mogą odnosić oni większą korzyść, niż dotychczas najskuteczniejsza dostępna terapia 1-szej linii zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce w ramach programu B.4. (anty-EGFR + chemioterapia).</p>
Inne uwagi	Nie mam.	Brak.	Brak.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. Poz. 65), obecnie ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka jelita grubego finansowane są:

- w ramach programu lekowego B.4:

- afilibercept,
- cetuksymab,
- panitumumab,
- triflurydyna + typiracyl,
- w katalogu chemioterapii:
 - kapecytabina,
 - karboplatyna,
 - cisplatyna,
 - cyklofosfamid,
 - dakarbazyna,
 - doksorubicyna,
 - etopozyd,
 - fluorouracyl,
 - ifosfamid,
 - irynotekan,
 - lanreotyd,
 - okreotyd,
 - oksaliplatyna,
 - winkrystyna,
 - winorelbina,
 - temozolomid,
 - bewacyzumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela w rozdz. 15.1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Opieka standardowa – komparator zagregowany („koszyk terapii”), w skład którego wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab – FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab – FOLFIRI + bewacyzumab 	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami stosowane są różne schematy chemioterapii, m.in. FOLFOX i FOLFIRI oraz leki ukierunkowane molekularnie jak cetuksymab, panitumumab i bewacyzumab. (...)</p> <p>Obecnie w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w leczeniu pierwszego rzutu w Polsce finansowane są (Obwieszczenie MZ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI/FOLFOX), • panitumumab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI/FOLFOX), • bewacyzumab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI). <p>Żadna z tych terapii, w przeciwieństwie do pembrolizumabu, nie jest jednak dedykowana RJG z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. (...)</p> <p>Podsumowując, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład</p>	<p>Mimo ograniczeń związanych z porównywaniem ocenianej interwencji do „koszyka terapii”, wybór komparatora uznano za prawidłowy, w związku z przedstawionymi informacjami na temat równorzędności w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład komparatora zagregowanego („koszyka terapii”) (patrz rozdz. 4.1.4 AWA).</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>obecnej opieki standardowej (ang. standard of care, SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.</p> <p><u>Ponadto w odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (patrz rozdz. 12 AWA) wnioskodawca wskazał, iż:</u></p> <p>Należy zaznaczyć, że w ramach Analizy klinicznej kryterium włączenia do przeglądu w odniesieniu do komparatora było szerokie:</p> <p>„Komparator dla pembrolizumabu stanowi opieka standardowa (SoC), w której w skład w Polsce wchodzi FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, jednakże w ramach kryteriów włączenia do przeglądu spodziewając się różnic w standardowej opiece w badaniach klinicznych i w związku z tym braku badań odpowiadających w 100% praktyce klinicznej w Polsce, poszukiwano w ramach przeglądu badań z szeroko zdefiniowanym SoC (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX +/- cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab). W przypadku schematów refundowanych w Polsce wchodzących w skład SoC dawkowanie ich powinno być zgodne z programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w przypadku FOLFOX oznacza dowolny schemat dawkowania; Obwieszczenie MZ).”</p> <p>Pomimo tak szerokiego zdefiniowania komparatora, nie odnaleziono innych badań klinicznych, które pozwoliłyby na porównanie osobno z poszczególnymi terapiami wchodzącymi w skład SoC jak to miało miejsce w innych wnioskach wskazywanych przez AOTMiT.</p> <p>Nie ma też badań pozwalających na wiarygodne porównanie pośrednie osobno tych leków z pembrolizumabem. Takie porównanie pośrednie wymagałoby od badań obecności technicznego komparatora zdefiniowanego jako „koszyk terapii” (komparator zagregowany) dokładnie taki sam jak w badaniu KEYNOTE-177 (KN177).</p> <p>W badaniu KN177 porównano się z praktyką kliniczną zdefiniowaną jako „koszyk terapii” o zbliżonej skuteczności, w sposób zagregowany przedstawiono porównanie z niemal wszystkimi alternatywnymi technologiami lekowymi. W przypadku panitumumabu, zgodnie z rekomendacją NICE, przyjęto, że jego skuteczność jest porównywalna do skuteczności cetuksymabu. W efekcie przedstawiano porównanie ze wszystkimi istotnymi z perspektywy klinicznej opcjami terapeutycznymi.</p>	

Pismem z dn. 6.06.2022 r. Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie AWA dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (zlecenie nr 50/2022 w BIP Agencji) w leczeniu [REDACTED], przez co nie stanowi on komparatora dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (PEM) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	<ul style="list-style-type: none"> badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska 	-
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii.	<ul style="list-style-type: none"> badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pembrolizumabem 	-
Komparatory	Opieka standardowa (SoC): <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab (CET); FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab (PANI); FOLFIRI + bewacyzumab (BEV) 	-	Patrz rozdz. 3.6, 4.1.3.2. i 4.1.4.
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa); czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR); odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie; odsetek chorych z odpowiedzią ≥ 24 mies.; wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>, PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN); zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne ZN); 	<ul style="list-style-type: none"> badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane zakończone zgonem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania pierwotne (prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną); • badania efektywności praktycznej; • opracowania wtórne 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji, • brak publikacji pełnotekstowej; • brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych); • brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji 	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim i polskim.	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 17.01.2022 r.

Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby, a w przypadku niezgodności prowadzono dyskusje do czasu osiągnięcia konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 2.06.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania opublikowane po dacie złożenia wniosku: Diaz 2022 (pełnotekstowa publikacja prezentująca wyniki analizy końcowej badanie KEYNOTE-177, wyniki przytoczono w rozdziale 4.2.1.1.) oraz Ghaus 2022 (abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki retrospektywnego badania z zakresu efektywności praktycznej, opisano w rozdziale 4.2.2.1.).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją KEYNOTE-177, dotyczące zastosowania pembrolizumabu (PEM) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu z chemioterapią.

Jako jeden z obranych w analizie komparatorów wskazano panitumumab (PANI) stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI, jednak schemat ten nie wchodził w skład grupy komparatorów w badaniu KEYNOTE-177. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących PEM i PANI ani badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie pomiędzy technologiami. W związku z tym przedstawił własną metaanalizę sieciową,

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-177 NCT02563002 (Andre 2021, Andre 2020) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme LLC	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, międzynarodowe badanie (192 ośrodki w 23 krajach); - badanie dwuramienne, III fazy; - badanie otwarte (niezaślepienie); - randomizowane w stosunku 1:1; - hipoteza <i>superiority</i>; - czas trwania: 11.02.2016-19.02.2018; - mediana czasu obserwacji: 32,4 (24,0; 28,3) mies. dla daty odcięcia 19.02.2020 r. oraz 44,5 (36,0; 60,3) mies. dla PEM i 44,4 (36,2; 58,6) dla SoC dla daty odcięcia 19.02.2021 r. - interwencja: grupa badana: pembrolizumab (PEM) w dawce 200 mg, przyjmowanej dożylnie co 3 tyg., leczenie kontynuowano do maks. 35 cykli, progresji choroby, wystąpienia niepodpuszczalnej toksyczności grupa kontrolna: chemioterapia (SoC*: 1) mFOLFOX6; 2) mFOLFOX6 + BEV; 3) mFOLFOX6 + CET; 4) FOLFIRI; 5) FOLFIRI + BEV; 6) FOLFIRI + CET), w przypadku progresji choroby pacjenci mogli przejść 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli w wieku ≥ 18 roku życia; • lokalnie potwierdzone stadium IV CRC z dMMR lub MSI-H; • PS ECOG 0-1; • dostępna początkowa ocena choroby na podstawie kryteriów RECIST 1.1; • przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące; • negatywny wynik testu ciążowego, wykonanego w ciągu 72h przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym); • kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym zobowiązują się do stosowania odpowiednio zdefiniowanej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania – badanie rozpoczyna się przyjęciem pierwszej dawki analizowanego leku i trwa przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu chemioterapii oraz 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu pembrolizumabu (w zależności od tego co nastąpi później); • wykazanie ściśle określonych wartości zdefiniowanych parametrów, dotyczących funkcjonowania konkretnych organów (badania wykonywane 10 dni przed rozpoczęciem terapii). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie IV stadium CRC (chorzy mogli otrzymywać wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, dedykowaną CRC, pod warunkiem jej zakończenia najpóźniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem niniejszego badania); • aktualne uczestnictwo i przyjmowanie leków w innym badaniu lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu z udziałem czynnika eksperymentalnego i przyjmowanie dedykowanych leków lub stosowanie wyrobu eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni od randomizacji; • obecność czynnej choroby układu autoimmunologicznego, która wymagała leczenia w ciągu ostatnich 2 lat; • zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie steroidoterapii lub inne formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed randomizacją; • chorzy, którzy otrzymywali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed randomizacją i nie wyzdrowieli (do stanu wyjściowego) z powodu zdarzeń niepożądanych, spowodowanych radioterapią. Chorzy, którzy otrzymywali paliatywną 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - przeżycie całkowite (OS) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR; - bezpieczeństwo; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie; - odsetek chorych z odpowiedzią ≥ 24 mies.; - wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs) dotyczące jakości życia i objawów choroby

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	do grupy PEM (efekt cross over)	<p>radioterapię do miejsc obwodowych (np. przerzuty do kości) mogą rozpocząć udział w badaniu przed upływem 4 tygodni, pod warunkiem ustąpienia wszystkich ciężkich działań niepożądanych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych. Chorzy z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem zapewnienia o braku progresji choroby (potwierdzonej wynikami rezonansu magnetycznego) co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanej interwencji oraz nie stosowali steroidów w celu leczenia przerzutów do mózgu od co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. Wyjątek ten nie dotyczy chorych z rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ ci pacjenci są wykluczeni z badania niezależnie od stabilności klinicznej; • osoby, które przeszły poważny zabieg chirurgiczny, otwartą biopsję lub mają znaczne obrażenia pourazowe w ciągu 28 dni przed randomizacją; • wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych (np. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 itp.); • obecność innego nowotworu złośliwego, który ulega progresji lub wymaga aktywnego leczenia. Wyjątki obejmują nieczerniakowego raka skóry, który został poddany terapii, potencjalnie prowadzącej do wyleczenia, oraz raka szyjki macicy in situ; • osoby, które otrzymały żywą szczepionkę w ciągu 30 dni od planowego rozpoczęcia terapii; • stwierdzenie przez badacza wystąpienia (aktualnie bądź w przeszłości) warunków, terapii lub nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, które mogłyby zakłócić (bądź zakłócać przez czas trwania analizowanej terapii) wyniki badania lub orzeczenie przez badacza, że udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie uczestnika; • wcześniejsze infekcje wirusem HIV, obecne przewlekłe lub ciężkie zapalenie wątroby typu B lub typu C; • obecna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc lub aktywne, nieinfekcyjne zapalenie płuc; • obecność aktywnej infekcji, wymagającej terapii systemowej; • obecność zaburzeń psychiatrycznych lub zespołów uzależnieniowych, które mogłyby interferować z wymaganiami badania; • ciąża lub karmienie piersią; • pacjent spodziewa się poczęcia lub splotzenia dzieci w ciągu przewidywanego czasu trwania badania, poczynszyszy od wizyty preselekcyjnej przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia standardowego lub przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 307 Grupa PEM: 153 Grupa SoC: 154</p>	

* SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*): chemioterapia podawana co 2 tygodnie według następujących schematów:

1. mFOLFOX6: oksaliplatyna (dawka: 85 mg/m²pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m²pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m²pc. pierwszego dnia w bolusie i 2400 mg/m²pc. w postaci ciągłej infuzji dożylniej przez kolejne 46-48h);
2. mFOLFOX6 + bewacyzumab (dawka: 5 mg/kg mc. podawane dożylnie pierwszego dnia);
3. mFOLFOX6 + cetuksymab (dawka: 400 mg/ mg/m²pc. podawana w postaci 2h infuzji - przy pierwszym podaniu oraz w postaci 1h infuzji – raz w tygodniu);
4. FOLFIRI: irynotekan (dawka: 180 mg/m²pc. podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m²pc. podawana w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m²pc. podawany pierwszego dnia w bolusie oraz w dawce 2400 mg/m²pc. podawanej w postaci ciągłej infuzji przez kolejne 46-48h);
5. FOLFIRI + bewacyzumab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6);
6. FOLFIRI + cetuksymab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6);

Skróty: BEV – bewacyzumab; CET – cetuksymab; PEM – pembrolizumab; PROs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*); PS ECOG – stopień sprawności wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group*; RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 4.2.1 i 14.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania KEYNOTE-177 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości domen, poza zaślepieniem badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko zostało określone jako nieznane ze względu na brak zaślepienia lekarzy i pacjentów (wnioskodawca zaznacza jednak, że odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi były oceniane przez niezależny komitet, w związku z czym wyniki są mało podatne na ryzyko błędu związane z brakiem zaślepienia). Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
KEYNOTE-177	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Badanie KEYNOTE-177 nie zostało zakończone, nie zaprezentowano ostatecznych wyników. Dotychczas opublikowano dojrzałe dane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy nie zidentyfikowali innych, poza wskazanymi powyżej ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

W badaniu KEYNOTE-177 w skład SoC nie wchodzi te same schematy, które są dostępne w Polsce (nie uwzględnia ono stosowania panitumumabu i jego skojarzeń).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab i panitumumab.

Metaanaliza sieciowa

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskodawca nie zaktualizował analizy klinicznej o najnowszą publikację prezentującą ostateczne wyniki badania KEYNOTE-177, Diaz 2022 (data publikacji 12.04.2022 r.).
- W badaniu jako komparator wskazano grupę terapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego. Do tej grupy, nazwanej opieką standardową (ang. *standard of care*, SoC), włączono 6 terapii, które jednak nie były reprezentowane równolicznie.
- Częstotliwość stosowania terapii wchodzącej w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 nie odpowiadała częstotliwości stosowania poszczególnych schematów w polskiej praktyce jaką wskazali eksperci ankietowani przez wnioskodawcę. W badaniu najczęściej stosowanym leczeniem był schemat mFOLFOX6 + bewacyzumab (45%; nie wymieniony przez ekspertów), zaś w polskiej praktyce eksperci wskazali FOLFIRI (23% vs 11% w badaniu).
- W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, w którym podkreślono brak uzasadnienia dla przeprowadzenia porównania z komparatorem zbiorczym i konieczność przeprowadzenia porównania z każdym z komparatorów indywidualnie, wnioskodawca wskazuje, że kryterium włączenia komparatorów do analizy klinicznej było szerokie, a mimo to nie odnaleziono innych badań klinicznych, które pozwoliłyby na osobne porównania między terapiami wchodzącymi w skład SoC (FOLFIRI ± BEV/CET, FOLFOX ± BEV/CET), a ponadto nie odnaleziono badań pośrednio porównujących te terapie z PEM. Jak wcześniej wskazano, wśród terapii wchodzących w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 nie ma panitumumabu (PANI) ani jego skojarzeń. Dlatego też w analizie klinicznej wnioskodawcy powołano się na wcześniejsze raporty Agencji (nr BIP 84/2020 – AWA dla leku Erbitux (CET) oraz 165/2019 – AWA dla leku Vectibix (PANI)), w których nie wykazano istotnych różnic między terapiami FOLFOX + CET a FOLFOX + PANI oraz FOLFIRI + CET a FOLFIRI + PANI. Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, przygotowanej przez wnioskodawcę

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje ponadto, iż agencja NICE zaakceptowała przedstawioną metaanalizę sieciową dla porównania PEM vs PANI + FOLFOX/FOLFIRI uznając równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI zgodnie z wcześniejszymi opracowaniami (NICE TA709). W dalszej części pisma, na tej samej podstawie wnioskodawca wskazuje na równoważność schematów BEV + FOLFOX/FOLFIRI oraz FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX, podkreślając równocześnie, że kapecytabina w polskiej praktyce klinicznej jest stosowana rzadko i nie powinna być stosowana w skojarzeniu z lekami anty-EGFR (CET i PANI), w związku z czym nie stanowi odpowiedniego komparatora. Powołując się na wyniki badania FIRE3 (RCT III fazy, porównujące FOLFIRI + CET z FOLFIRI + BEV w pierwszej linii leczenia pacjentów z przerzutowym CRC) uznaje skuteczność schematów FOLFIRI + BEV oraz FOLFIRI + CET za zbliżoną. W związku z powyższym konkluduje, że schematy wchodzące w skład SoC z badania KEYNOTE-177 oraz PANI w skojarzeniach mogą zostać uznane za równorzędne. Zaznaczenia wymaga fakt, że powyższe dowody są obarczone pewnymi ograniczeniami, m.in. różne populacje włączane do badań oraz różnice w ich prowadzeniu (np. różne komparatory, punkty końcowe).

Wnioskodawca zaznacza, że PEM jest pierwszą technologią dedykowaną populacji z MSI-H/dMMR, a praktyka kliniczna nie jest dla niej dobrze ustalona. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się o opinię (patrz rozdz. 3.4.2.), populacja ta charakteryzuje się lepszym rokowaniem, a nowotwory z tym typem zaburzenia genetycznego są podatne na leczenie immunoterapeutykami, natomiast słabo odpowiadają na chemioterapię.

Ze względu na brak analiz stanowiących bezpośrednio porównanie oraz brak możliwości przedstawienia wiarygodnych wyników porównania pośredniego między poszczególnymi terapiami stanowiącymi wskazane komparatory, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej kwestia komparatora może stanowić potencjalne ograniczenie analizy klinicznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu KEYNOTE-177 było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) definiowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 19 lutego 2020 r. (analiza końcowa dla PFS) – mediana czasu obserwacji 32,4 mies. dla obu grup (publikacje pełnotekstowe Andre 2020 i Andre 2021);
- data odcięcia danych 19 lutego 2021 r. (analiza końcowa OS oraz zaktualizowane pozostałe punkty końcowe) – mediana czasu obserwacji 44,5 mies. (zakres: 36,0; 60,3) dla PEM oraz 44,4 mies. (zakres: 36,2; 58,6) dla SoC (abstrakt konferencyjny Andre 2021).

Wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki końcowe pochodzące z abstraktu konferencyjnego Andre 2021. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową Diaz 2022 prezentującą ostateczne wyniki badania KEYNOTE-177, w związku z czym wszędzie, gdzie było to możliwe przedstawiano wyniki z publikacji Diaz 2022.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania PEM vs SoC

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM		SoC		HR (95% CI) wartość p
		N	mediana (95%CI), [mies.]	N	mediana (95%CI), [mies.]	
PFS	19.02.2020	153	16,5 (5,4; 32,4)	154	8,2 (6,1; 10,2)	0,60 (0,45; 0,80) p=0,0002

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM		SoC		HR (95% CI) wartość p
		N	mediana (95%CI), [mies.]	N	mediana (95%CI), [mies.]	
	19.02.2021		16,5 (5,4; 38,1)*		8,2 (6,1; 10,2)*	0,59 (0,45; 0,79)

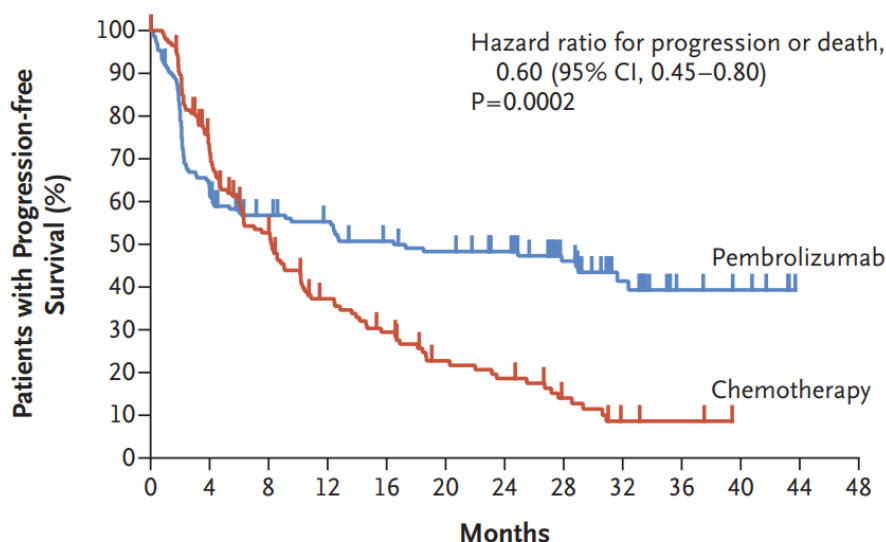
* dane z publikacji Diaz 2022; ze względu na to, że wykazano wyższość PEM w pierwszym ocenianym horyzoncie czasowym, odstąpiono od formalnego testowania PFS w analizie końcowej

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); PEM – pembrolizumab; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Tabela 13. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12. i 24. mies. terapii dla porównania PEM vs SoC

Punkt końcowy	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
PFS12	85/153 (55)	57/154 (37)	2,13 (1,35; 3,36) p=0,001	0,19 (0,08; 0,30) p=0,0009	6 (4; 14)
PFS24	74/153 (48)	29/154 (19)	4,04 (2,42; 6,75) p<0,00001	0,30 (0,19; 0,40) p<0,00001	4 (3; 6)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; PFS12 – odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 12. mies.; PFS24 – odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 24. mies.; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)



No. at Risk

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania PEM vs SoC, data odcięcia danych: 19.02.2020 r.

Mediana PFS dla daty odcięcia 19.02.2020 r. wyniosła 16,5 mies. (95% CI: 5,4; 32,4) w grupie leczonej PEM i 8,2 mies. (95% CI: 6,1; 10,2) w grupie leczonej SoC. Wykazano IS niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie leczonej PEM względem SoC (HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,80)). Ze względu na to, że wykazano wyższość PEM w pierwszym ocenianym horyzoncie czasowym, odstąpiono od formalnego testowania PFS w analizie końcowej. Odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu w 12. i 24. mies. terapii był IS wyższy w grupie leczonej PEM względem SoC (odpowiednio: 55% vs 37% oraz 48% vs 19%).

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabela 14. Analiza przeżycia całkowitego, liczba zgonów dla porównania PEM vs SoC, data odcięcia danych: 19.02.2020 r.

Punkt końcowy	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
Zgony	56/153 (37)	69/154 (45)	0,71 (0,45; 1,12) p=ns	-0,08 (-0,19; 0,03) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

W związku z tym, że dla okresu obejmującego pierwsze odcięcie danych (19.02.2020 r.) wyniki dotyczące OS były niedojrzałe (dojrzałość 66%, odnotowano 125/190 zgonów koniecznych do analizy końcowej), przedstawiono jedynie liczbę zgonów. W grupie leczonej PEM odnotowano 56 (37%) zgonów, zaś w grupie stosującej SoC 69 (45%) zgonów, różnica między grupami nie była IS.

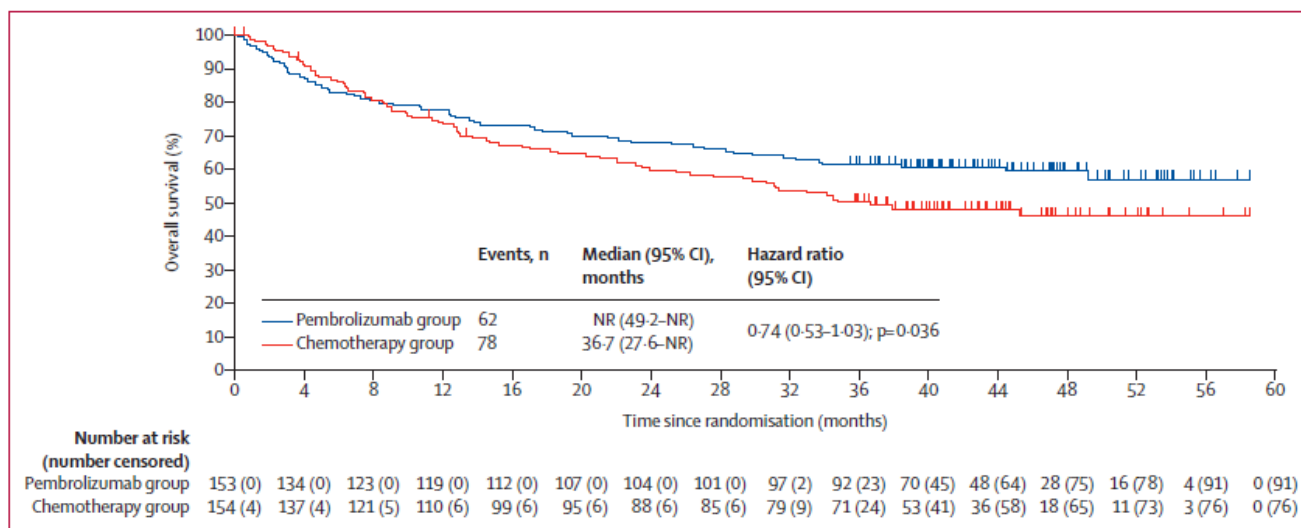
Wnioskodawca wskazuje dodatkowo, że dozwolone było przejście chorych między grupami badanymi (ang. *cross over*), co wpływa na ocenę przeżycia całkowitego. W momencie daty odcięcia danych (19 lutego 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapię anty-PD-1 (receptor programowanej śmierci komórki) lub anty-PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki) poza badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT.

Tabela 15. Analiza przeżycia całkowitego dla porównania PEM vs SoC, data odcięcia danych: 19.02.2021 r. (abstrakt Andre 2021, Diaz 2022)

Punkt końcowy	PEM		SoC		HR (95% CI) wartość p
	N	mediana (95%CI), [mies.]	N	mediana (95%CI), [mies.]	
OS	153	NR (49,2; NR)*	154	36,7 (27,6; NR)*	0,74 (0,53; 1,04) p=0,0359

* dane z publikacji Diaz 2022

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PEM – pembrolizumab; SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

**Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca oszacowanie przeżycia całkowitego dla porównania PEM vs SoC (Diaz 2022)**

W analizie końcowej nie osiągnięto mediany OS dla grupy leczonej PEM (NR (95%CI: 49,2; NR)), w grupie SoC wyniosła ona 36,7 mies. (95% CI: 27,6; NR). Wyniki dla OS nie osiągnęły jednostronnej granicy $\alpha=0,025$ koniecznej do wykazania przewagi PEM nad SoC. Odnotowano łącznie 140 zgonów (46%; 62/153 (41%) w grupie PEM oraz 78/154 (51%) w grupie SoC).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 16. Drugorzędowe punkty końcowe dla porównania PEM vs SoC (na podst. abstraktu Andre 2021)

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
ORR*	19.02.2020	67/153 (44)	51/154 (33)	1,57 (0,99; 2,50) p=ns	0,11 (-0,001; 0,21) p=ns	na
	19.02.2021	69/153 (45)	51/154 (33)	1,66 (1,04; 2,63) p=0,03	0,12 (0,01; 0,23) p=0,03	9 (5; 88)
CR*	19.02.2020	17/153 (11)	6/154 (4)	3,08 (1,18; 8,05) p=0,02	0,07 (0,01; 0,13) p=0,02	14 (8; 73)
	19.02.2021	20/153 (13)	6/154 (4)	3,71 (1,45; 9,51) p=0,006	0,09 (0,03; 0,15) p=0,003	11 (7; 34)
PR*	19.02.2020	50/153 (33)	45/154 (29)	1,18 (0,72; 1,91) p=ns	0,03 (-0,07; 0,14) p=ns	na
	19.02.2021	49/153 (32)	45/154 (29)	1,14 (0,70; 1,85) p=ns	0,03 (-0,08; 0,13) p=ns	na
SD*	19.02.2020	32/153 (21)	65/154 (42)	0,36 (0,22; 0,60) p<0,0001	-0,21 (-0,31; -0,11) p<0,0001	na
PD*	19.02.2020	45/153 (29)	19/154 (12)	2,96 (1,64; 5,36) p=0,0003	0,17 (0,08; 0,26) p=0,0002	na
Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥24 mies.**	19.02.2020	56/67 (83)	18/51 (35)	9,33 (3,93; 22,16) p<0,00001	0,48 (0,32; 0,64) p<0,00001	3 (2; 4)

* brak możliwości oceny lub brak zgłoszenia odpowiedzi wystąpiły u 9 (6%) pacjentów w grupie PEM i u 19 (12%) w ramieniu SoC;

** dot. chorych, u których odnotowano CR lub PR

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response ratio*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PEM – pembrolizumab; PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Stwierdzono IS częstsze występowanie w grupie PEM względem SoC:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla daty odcięcia 19.02.2021 r. (45% vs 33%);
- odpowiedzi całkowitej (CR) w obu horyzontach (11% vs 4% oraz 13% vs 4%);
- progresji choroby (PD) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (29% vs 12%);
- odsetka chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥24 mies. dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (83% vs 35%).

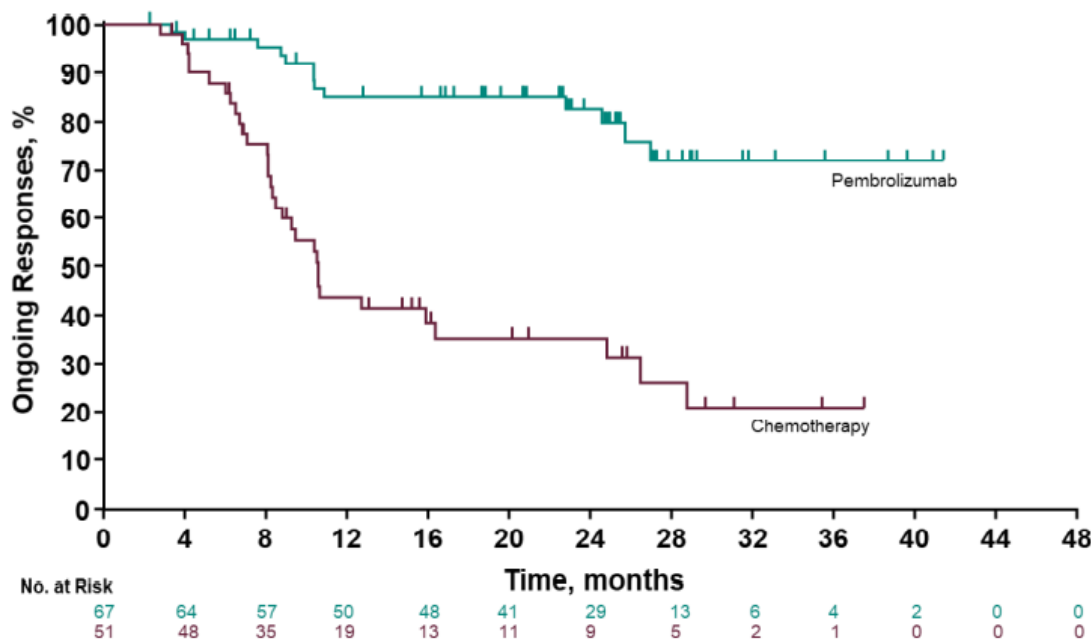
Odnotowano IS rzadsze występowanie choroby stabilnej w grupie PEM względem SoC (21% vs 42%). Nie odnotowano IS różnic między grupami dla odpowiedzi częściowej (PR).

Tabela 17. Czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PEM vs SoC

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM	SoC
		Mediana czasu (95% CI) [mies.]	Mediana czasu (95% CI) [mies.]
TTR	19.02.2020	2,2 (1,8; 18,8)	2,1 (1,7; 24,9)
DOR	19.02.2020	NR (2,3+; 41,4+)*	10,6 (2,8; 37,5+)*
	19.02.2021	NR (2,3+; 53,5+)*	10,6 (2,8; 48,3+)*

* znak „+” oznacza brak progresji do czasu ostatniej oceny

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PEM – pembrolizumab; SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)



Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania PEM vs SoC w populacji ITT, data odcięcia 19.02.2020 r.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. była zbliżona w obu grupach (2,2 mies. w grupie PEM oraz 2,1 mies. w grupie SoC). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w obu horyzontach czasowych (dla daty odcięcia 19.02.2020 r. oraz 19.02.2021 r.) nie została osiągnięta w grupie leczonej PEM, zaś w grupie leczonej SoC wyniosła 10,6 mies.

Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z publikacji Andre 2021, z datą odcięcia 19 lutego 2020 r. Jakość życia i objawy choroby oceniano kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L (VAS i HUS).

EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz często stosowany w ocenie jakości życia w przypadku raka jelita grubego; służy do oceny sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (m.in. fizycznym, emocjonalnym i społecznym), skalach objawowych, skali GHS/QOL, sześciu domenach, oceniających obecność objawów powszechnie występujących u pacjentów z chorobą nowotworową i wpływu kwestii finansowych związanych z leczeniem.

EORTC QLQ-CR29 – dodatkowy moduł dedykowany do oceny raka jelita grubego, umożliwiający ocenę objawów związanych z CRC; pozwala na ocenę problemów związanych z leczeniem przy pomocy 4 skal oraz 19 pojedynczych pozycji (m.in. nietrzymanie moczu).

Wyniki z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-CR29 zostały poddane transformacji liniowej w celu standaryzacji wyników w zakresie 1-100. Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 5-8 punktów.

EQ-5D-3L – standardowy trzypoziomowy, pięciowymiarowy kwestionariusz stosowany do oceny efektów zdrowotnych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) oraz systemu opisowego, oceniającego efekty zdrowotne w 5 kategoriach (ruchliwość, samoopieka, możliwość wykonywania codziennych czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja); w skali VAS pacjent ocenia stan zdrowia stopniowo 0-100, a kategorie w systemie opisowym mają 3 poziomy (brak problemów, niektóre problemy, ekstremalne problemy). Minimalna istotna klinicznie różnica dla VAS wynosi 7-12 punktów, dla HUS 0,06-0,09 punktów.

Tabela 18. Zmiana oceny jakości życia w 18. tyg. terapii wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L VAS i EQ-5D-3L HUS w 18. tyg. terapii, PEM vs SoC

Punkt końcowy	PEM		SoC		Różnica LSM (95% CI)	wartość p
	N	Zmiana wg LSM w 18. tyg. względem wartości początkowych (95% CI)	N	Zmiana wg LSM w 18. tyg. względem wartości początkowych (95% CI)		
EORTC QLQ-C30 GHS/QOL	151	3,33 (-0,05; 6,72)	141	-5,63 (-9,32; 1,94)	8,96 (4,24; 13,69)	0,0002

Punkt końcowy	PEM		SoC		Różnica LSM (95% CI)	wartość p
	N	Zmiana wg LSM w 18. tyg. względem wartości początkowych (95% CI)	N	Zmiana wg LSM w 18. tyg. względem wartości początkowych (95% CI)		
EQ-5D-3L VAS		4,50 (1,16; 7,83)		-2,88 (-6,46; 0,69)	7,38 (2,82; 11,93)	0,0016
EQ-5D-3L HUS		0,04 (0,00; 0,08)		-0,01 (-0,05; 0,02)	0,05 (0,00; 0,10)	0,031

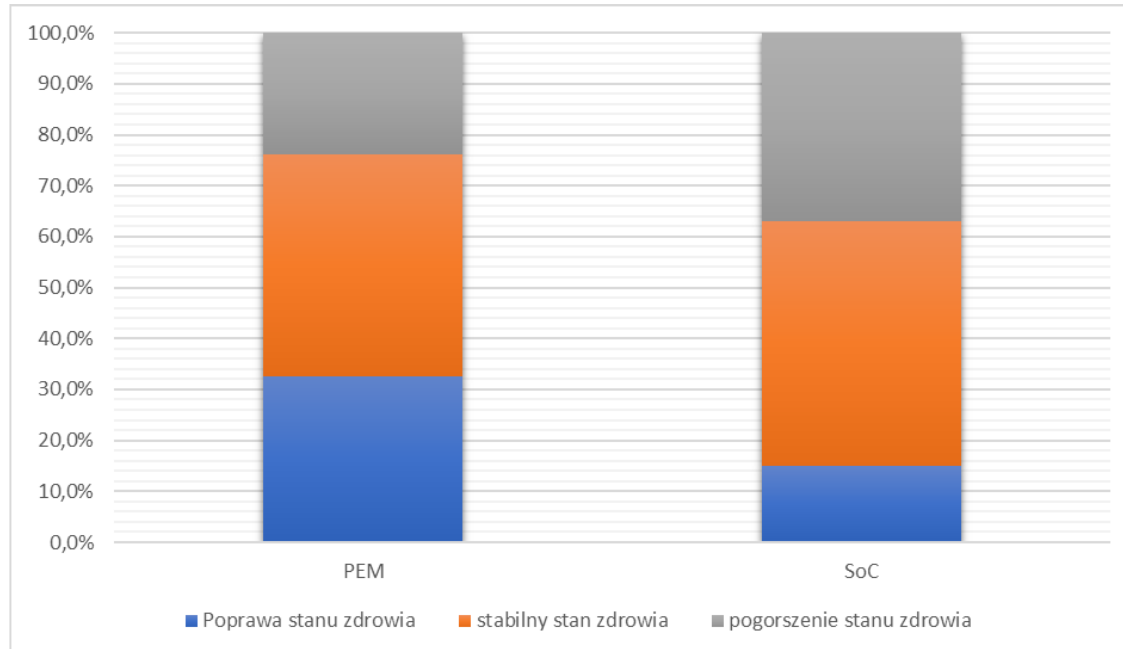
Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); EORTC – ang. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-3L – 3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. *3-level EuroQoL 5 Dimensions*); GHS/QOL – ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. *global health status/quality of life*); HUS – użyteczności stanów zdrowia (ang. *health utility score*); LSM – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares method*); PEM – pembrolizumab; SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)

Zmiana oceny jakości życia była IS na korzyść PEM względem SoC według pomiarów w każdym z trzech kwestionariuszy. Różnica istotna klinicznie została odnotowana dla domeny EORTC QLQ-C30 GHS/QOL oraz wg kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, ale nie dla kwestionariusza EQ-5D-3L HUS.

Tabela 19. Stan zdrowia w 18. tyg. terapii wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QOL dla porównania PEM vs SoC

Punkt końcowy	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
Poprawa stanu zdrowia	49/151 (33)	21/141 (15)	2,75 (1,54; 4,88) p=0,0006	0,18 (0,08; 0,27) p=0,0003	6 (4; 13)
Stabilny stan zdrowia	66/151 (44)	68/141 (48)	0,83 (0,53; 1,32) p=ns	-0,05 (-0,16; 0,07) p=ns	na
Pogorszenie stanu zdrowia	36/151 (24)	52/141 (37)	0,54 (0,32; 0,89) p=0,02	-0,13 (-0,24; -0,03) p=0,01	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)



Wykres 4. Odsetek pacjentów z określonym stanem zdrowia w 18. tyg. terapii wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QOL dla porównania PEM vs SoC

W 18. tygodniu terapii IS więcej pacjentów w grupie leczonej PEM wskazało poprawę stanu zdrowia względem SoC (33% vs 15%). Stabilny stan zdrowia wskazała podobna liczba pacjentów (44% vs 48%, brak IS), zaś pogorszenie stanu zdrowia wskazało IS mniej pacjentów w grupie leczonej PEM względem SoC (24% vs 37%).

Tabela 20. Czas do pogorszenia stanu zdrowia w wybranych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania PEM vs SoC

Punkt końcowy	PEM		SoC		HR (95% CI)	wartość p
	N	Czas do pogorszenia stanu zdrowia, Me [mies.] (95% CI)	N	Czas do pogorszenia stanu zdrowia, Me [mies.] (95% CI)		
GHS/QOL	141	NR (NR; NR)	131	NR (NR; NR)	0,61 (0,38; 0,98)*	0,019[^]
PF	141	NR (NR; NR)	131	NR (5,2; NR)	0,50 (0,32; 0,81)*	0,0016[^]
SF	141	NR (NR; NR)	131	NR (NR; NR)	0,53 (0,32; 0,87)*	0,0050[^]
Zmęczenie	141	NR (8,5; NR)	131	2,1 (1,6; 4,4)	0,48 (0,33; 0,69)*	<0,0001[^]
Nietrzymanie moczu	139	NR (NR; NR)	132	NR (NR; NR)	0,43 (0,14; 1,31)*	0,064 [^]

* oparte na modelu regresji Cox'a (terapia traktowana jako współmienna);

[^] jednostronna wartość p dla testu log-rank

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GHS/QOL – ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. *global health status/quality of life*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); Me – mediana; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); PEM – pembrolizumab; PF – funkcjonowanie w sferze fizycznej (ang. *physical functioning*); SF – funkcjonowanie w sferze społecznej (ang. *social functioning*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia stanu zdrowia w grupie leczonej PEM względem SoC dla domen: GHS/QOL (HR = 0,61 (95% CI: 0,38; 0,98)), PF (HR = 0,50 (95% CI: 0,32; 0,81)), SF (HR = 0,53 (95% CI: 0,32; 0,87)) oraz zmęczenie (HR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,69)). Nie odnotowano IS różnic dla domeny nietrzymanie moczu.

Metaanaliza sieciowa

Wnioskodawca zaprezentował wyniki metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PEM lub SoC (łącznie 296 pacjentów: 153 w grupie PEM i 143 w grupie SoC) w ramach badania KEYNOTE-177.

Tabela 21. Wyniki dla porównania PEM vs SoC dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-177 data odcięcia danych: 19.02.2020.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
Zdarzenia niepożądane łącznie	19.02.2020	149/153 (97)	142/143 (99)	0,26 (0,03; 2,38) p=ns	-0,02 (-0,05; 0,01) p=ns	na
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	19.02.2020	86/153 (56)	111/143 (78)	0,37 (0,22; 0,61) p=0,0001	-0,21 (-0,32; -0,11) p<0,0001	na
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	19.02.2020	21/153 (14)	17/143 (12)	1,18 (0,59; 2,34) p=ns	0,02 (-0,06; 0,09) p=ns	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	19.02.2020	122/153 (80)	141/143 (99)	0,06 (0,01; 0,24) p<0,0001	-0,19 (-0,26; -0,12) p<0,00001	na
	19.02.2021	122/153 (80)	141/143 (99)	0,06 (0,01; 0,24) p<0,0001	-0,19 (-0,26; -0,12) p<0,00001	na
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia związane z leczeniem	19.02.2020	33/153 (22)	94/143 (66)	0,14 (0,09; 0,24) p<0,00001	-0,44 (-0,54; -0,34) p<0,00001	na
	19.02.2021	33/153 (22)	95/143 (66)	0,14 (0,08; 0,23) p<0,00001	-0,45 (-0,55; -0,35) p<0,00001	na
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	19.02.2020	47/153 (31)	18/143 (13)	3,08 (1,69; 5,62) p=0,0002	0,18 (0,09; 0,27) p<0,0001	6 (4; 12)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ≥ 3 stopnia	19.02.2020	14/153 (9)	3/143 (2)	4,70 (1,32; 16,72) p=0,007	0,07 (0,02; 0,12) p=0,007	15 (9; 53)
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	19.02.2020	6/153 (4)	7/143 (5)	0,79 (0,26; 2,42) p=ns	-0,01 (-0,06; 0,04) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNH – liczba pacjentów, których należy poddać interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); ns – brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

U niemal wszystkich pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane (97% w grupie PEM, 99% w grupie SoC). Stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (56% vs 78%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (80% vs 99%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia związanych z leczeniem (22% vs 66%) w grupie leczonej PEM względem SoC. Odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (31% vs 13%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania (9% vs 2%) dla PEM względem SoC. Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem między badanymi grupami.

Tabela 22. Wyniki dla porównania PEM vs SoC dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne zdarzenia w badaniu KEYNOTE-177, data odcięcia danych: 19.02.2020.

Punkt końcowy	Stopnie	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
Biegunka	wszystkie	68/153 (44)	89/143 (62)	0,49 [0,30; 0,77] p=0,002	-0,18 [-0,29; -0,07] p=0,002	na
	≥3 stopnia	9/153 (6)	16/143 (11)	0,50 [0,21; 1,16] p=ns	-0,05 [-0,12; 0,01] p=ns	na
Zmęczenie	wszystkie	58/153 (38)	72/43 (50)	0,60 [0,38; 0,96] p=0,03	-0,12 [-0,24; -0,01] p=0,03	na
	≥3 stopnia	6/153 (4)	13/143 (9)	0,41 [0,15; 1,10] p=ns	-0,05 [-0,11; 0,005] p=ns	na
Ból brzucha	wszystkie	37/153 (24)	42/143 (29)	0,77 [0,46; 1,29] p=ns	-0,05 [-0,15; 0,05] p=ns	na
	≥3 stopnia	8/153 (5)	8/143 (6)	0,93 [0,34; 2,55] p=ns	-0,004 [-0,06; 0,05] p=ns	na
Zmniejszony apetyt	wszystkie	36/153 (24)	58/143 (41)	0,45 [0,27; 0,74] p=0,002	-0,17 [-0,28; -0,07] p=0,001	na
	≥3 stopnia	0/153	7/143 (5)	0,06 [0,00; 1,05] p=ns	-0,05 [-0,09; -0,01] p=0,01	na
Wymioty	wszystkie	33/153 (22)	53/143 (37)	0,47 [0,28; 0,78] p=0,004	-0,15 [-0,26; -0,05] p=0,003	na
	≥3 stopnia	2/153 (1)	7/143 (5)	0,26 [0,05; 1,26] p=ns	-0,04 [-0,08; 0,004] p=ns	na
Anemia	wszystkie	27/153 (18)	32/143 (22)	0,74 [0,42; 1,32] p=ns	-0,05 [-0,14; 0,04] p=ns	na
	≥3 stopnia	8/153 (5)	15/143 (10)	0,47 [0,19; 1,15] p=ns	-0,05 [-0,11; 0,01] p=ns	na
Nadciśnienie	wszystkie	19/153 (12)	16/143 (11)	1,13 [0,55; 2,28] p=ns	0,01 [-0,06; 0,09] p=ns	na
	≥3 stopnia	11/153 (7)	7/143 (5)	1,51 [0,57; 4,00] p=ns	0,02 [-0,03; 0,08] p=ns	na
Hipokaliemia	wszystkie	13/153 (8)	24/143 (17)	0,46 [0,22; 0,94] p=0,03	-0,08 [-0,16; -0,01] p=0,03	na
	≥3 stopnia	2/153 (1)	9/143 (6)	0,20 [0,04; 0,93] p=0,04	-0,05 [-0,09; -0,01] p=0,03	na
Spadek liczby neutrofilii	wszystkie	2/153 (1)	33/143 (23)	0,04 [0,01; 0,19] p<0,0001	-0,22 [-0,29; -0,15] p<0,00001	na
	≥3 stopnia	0/153	24/143 (17)	0,02 [0,00; 0,26] p=0,004	-0,17 [-0,23; -0,11] p<0,00001	na
Neutropenia	wszystkie	3/153 (2)	30/143 (21)	0,08 [0,02; 0,25] p<0,0001	-0,19 [-0,26; -0,12] p<0,00001	na
	≥3 stopnia	0/153	22/143 (15)	0,02 [0,00; 0,29] p=0,005	-0,15 [-0,21; -0,09] p<0,00001	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); NNH – liczba pacjentów, których należy poddać interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); ns – brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC należą:

- biegunka łącznie;
- zmęczenie łącznie;
- zmniejszony apetyt łącznie i ≥3 stopnia;

- wymioty łącznie;
- hipokaliemia łącznie i ≥ 3 stopnia;
- spadek liczby neutrofilii łącznie i ≥ 3 stopnia;
- neutropenia łącznie i ≥ 3 stopnia.

Tabela 23. Wyniki dla porównania PEM vs SoC dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w badaniu KEYNOTE-177, data odcięcia danych: 19.02.2020.

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
Niedoczynność tarczycy	wszystkie	19/153 (12)	3/143 (2)	6,62 (1,91; 22,88) p=0,003	0,10 (0,05; 0,16) p=0,0004	7 (7; 22)
	≥ 3 stopnia	0/153	0/143	ne p=ne	0,00 (-0,01; 0,01) p=ns	na
Zapalenie okrężnicy	wszystkie	10/153 (7)	0/143	21,00 (1,22; 361,76) p=0,04	0,07 (0,02; 0,11) p=0,002	16 (10; 41)
	≥ 3 stopnia	5/153 (3)	0/143	10,63 (0,58; 193,98) p=ns	0,03 (0,002; 0,06) p=0,04	31 (16; 545)
Reakcje związane z wlewem leku	wszystkie	3/153 (2)	11/143 (8)	0,24 (0,07; 0,88) p=0,03	-0,06 (-0,11; -0,01) p=0,02	na
	≥ 3 stopnia	0/153	1/143 (1)	0,31 (0,01; 7,66) p=ns	-0,01 (-0,03; 0,01) p=ns	na

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); ne – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NNH – liczba pacjentów, których należy poddać interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); ns – brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, jakie wystąpiły IS częściej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: niedoczynność tarczycy łącznie oraz zapalenie okrężnicy łącznie i ≥ 3 stopnia. Reakcje związane z wlewem leku łącznie występowały IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację Diaz 2022 (opublikowaną po dacie złożenia wniosku) stanowiącą pełnotekstową publikację wyników końcowych badania KEYNOTE-177. Pochodzące z niej dane przytoczono w rozdziałach powyżej (wnioskodawca przedstawił dane z abstraktu konferencyjnego Andre 2021, prezentującego wstępne dane dla analizy końcowej).

Ghaus 2022

W abstrakcie przedstawiono wyniki retrospektywnego badania efektywności praktycznej w szkockiej populacji 39 chorych z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym (2 pacjentów) lub przerzutowym (37 pacjentów) CRC z MSI-H leczonych pembrolizumabem. Pacjenci byli starsi oraz w gorszym stanie niż w badaniu KEYNOTE-177. Pacjenci z PS ECOG 2 byli wyłączeni z badania KEYNOTE-177, jednak w rzeczywistej praktyce zastosowano u nich leczenie PEM osiągając u 3 z 4 częściową odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 24 tyg. (zakres: 2-104), zaś mediana czasu obserwacji 36 tyg. (zakres: 3-193). Po tym czasie odnotowano 5 zgonów. Nie osiągnięto mediany PFS. ORR był wyższy niż w badaniu KEYNOTE-177 i wyniósł 51%, odnotowano jedną odpowiedź całkowitą. Niepowodzenie terapii (potwierdzenie lub podejrzenie progresji) odnotowano u 15 (38%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ani trwałego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

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

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii wg ChPL Keytruda:

- bardzo często ($\geq 1/10$): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, świąd, wysypka, bóle mięśniowoszkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badania KEYNOTE-177, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w porównaniu do tzw. opieki standardowej (SoC), na którą składało się sześć schematów: FOLFOX, FOLFOX+bewacyzumab, FOLFOX+cetuksymab, FOLFIRI, FOLFIRI+bewacyzumab oraz FOLFIRI+cetuksymab, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z jednym z wybranych komparatorów, tj. panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI, w związku z czym wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej.

W badaniu KEYNOTE-177 pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu oraz przeżycie całkowite (OS).

Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 19 lutego 2020 r. (analiza końcowa dla PFS) – mediana czasu obserwacji 32,4 mies. dla obu grup (publikacje pełnotekstowe Andre 2020 i Andre 2021);
- data odcięcia danych 19 lutego 2021 r. (analiza końcowa OS oraz zaktualizowane pozostałe punkty końcowe) – mediana czasu obserwacji 44,5 mies. (zakres: 36,0; 60,3) dla PEM oraz 44,4 mies. (zakres: 36,2; 58,6) dla SoC (abstrakt konferencyjny Andre 2021).

Wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki końcowe pochodzące z abstraktu konferencyjnego Andre 2021. Analitycy Agencji odnaleźli natomiast publikację pełnotekstową Diaz 2022 prezentującą ostateczne wyniki badania KEYNOTE-177, w związku z czym wszędzie, gdzie było to możliwe przedstawiano wyniki z publikacji Diaz 2022.

Mediana PFS dla daty odcięcia 19.02.2020 r. wyniosła 16,5 mies. (95% CI: 5,4; 32,4) w grupie leczonej PEM i 8,2 mies. (95% CI: 6,1; 10,2) w grupie leczonej SoC, wykazano IS niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie leczonej PEM względem SoC (HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,80)). Ze względu na to, że wykazano wyższość PEM w pierwszym ocenianym horyzoncie czasowym, odstąpiono od formalnego testowania PFS w analizie końcowej.

OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wnioskodawca wskazuje, że dozwolone było przejście chorych między grupami badanymi (ang. *cross over*), co wpływa na ocenę przeżycia całkowitego. *W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapię anty PD 1 (receptor programowanej śmierci komórki,) lub anty-PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki) poza badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT.*

W analizie końcowej nie osiągnięto mediany OS dla grupy leczonej PEM (NR (95% CI: 49,2; NR)), w grupie SoC wyniosła ona 36,7 mies. (95% CI: 27,6; NR). Wyniki dla OS nie osiągnęły jednostronnej granicy $\alpha=0,025$ koniecznej do wykazania przewagi PEM nad SoC. Odnotowano łącznie 140 zgonów (46%; 62/153 (41%) w grupie PEM oraz 78/154 (51%) w grupie SoC.

Stwierdzono IS częstsze występowanie w grupie PEM względem SoC: ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla daty odcięcia 19.02.2021 r. (45% vs 33%); odpowiedzi całkowitej (CR) w obu horyzontach (11% vs 4% oraz 13% vs 4%); progresji choroby (PD) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (29% vs 12%); oraz odsetka chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥ 24 mies. dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (83% vs 35%). Odnotowano IS rzadsze występowanie choroby stabilnej w grupie PEM względem SoC (21% vs 42%). Nie odnotowano IS różnic między grupami dla odpowiedzi częściowej (PR). Częstsze występowanie PD oraz rzadsze występowanie SD w grupie leczonej PEM świadczą na niekorzyść tej interwencji.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. była zbliżona w obu grupach (2,2 mies. w grupie PEM oraz 2,1 mies. w grupie SoC). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w obu horyzontach czasowych (dla daty odcięcia 19.02.2020 r. oraz 19.02.2021 r.) nie została osiągnięta w grupie leczonej PEM, zaś w grupie leczonej SoC wyniosła 10,6 mies.

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z publikacji Andre 2021, z datą odcięcia 19 lutego 2020 r. Jakość życia i objawy choroby oceniano kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L (VAS i HUS).

Zmiana oceny jakości życia była IS na korzyść PEM względem SoC według pomiarów w każdym z trzech uwzględnionych kwestionariuszy. Różnica istotna klinicznie została odnotowana dla domeny EORTC QLQ-C30 GHS/QOL oraz dla kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, ale nie dla kwestionariusza EQ-5D-3L HUS.

W 18. tygodniu terapii IS więcej pacjentów wskazało poprawę stanu zdrowia w grupie leczonej PEM względem SoC (33% vs 15%). Stabilny stan zdrowia wskazała podobna liczba pacjentów (44% vs 48%, brak IS), zaś pogorszenie stanu zdrowia wskazało IS mniej pacjentów w grupie leczonej PEM względem SoC (24% vs 37%).

Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia stanu zdrowia w grupie leczonej PEM względem SoC dla domen: GHS/QOL (ogólny stan zdrowia/jakość życia) (HR = 0,61 (95% CI:0,38; 0,98)), PF (funkcjonowanie w sferze fizycznej) (HR = 0,50 (95% CI:0,32; 0,81)), SF (funkcjonowanie w sferze społecznej) (HR = 0,53 (95% CI:0,32; 0,87)) oraz zmęczenie (HR = 0,48 (95% CI:0,33; 0,69)). Nie odnotowano IS różnic dla domeny nietrzymanie moczu.

Wnioskodawca zaprezentował wyniki metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA)

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PEM lub SoC (łącznie 296 pacjentów: 153 w grupie PEM i 143 w grupie SoC) w badaniu KEYNOTE-177.

U niemal wszystkich pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane (97% w grupie PEM, 99% w grupie SoC). Stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (56% vs 78%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (80% vs 99%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia związanych z leczeniem (22% vs 66%) w grupie leczonej PEM względem SoC. Odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (31% vs 13%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania (9% vs 2%) dla PEM względem SoC. Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem między badanymi grupami.

Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: biegunka łącznie; zmęczenie łącznie; zmniejszony apetyt łącznie i ≥ 3 stopnia; wymioty łącznie; hipokaliemia łącznie i ≥ 3 stopnia; spadek liczby neutrofilii łącznie i ≥ 3 stopnia; neutropenią łącznie i ≥ 3 stopnia.

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, jakie wystąpiły IS częściej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: niedoczynność tarczycy łącznie oraz zapalenie okrężnicy łącznie i ≥ 3 stopnia. Reakcje związane z wlewem leku łącznie występowały IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC.

W badaniu KEYNOTE-177 jako komparator wskazano grupę terapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego, nazwaną opieką standardową (SoC), do której włączono 6 terapii, które jednak nie były reprezentowane równolicznie, co może wpływać na wiarygodność porównania między PEM a każdą z włączonych do SoC terapii.

Ponadto, częstotliwość stosowania terapii wchodzących w skład SoC w badaniu nie odpowiadała częstotliwości stosowania ich w polskiej praktyce jaką wskazali eksperci ankietowani przez wnioskodawcę. Ze względu na to, że w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 nie wchodzi schematy zawierające PANI, konieczne było przedstawienie danych umożliwiających inne porównanie. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEM i PANI, ani badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie. W związku z tym wnioskodawca przygotował metaanalizę sieciową

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że brak jest uzasadnienia dla przeprowadzenia porównania z komparatorem zbiorczym i istnieje konieczność przeprowadzenia porównania z każdym z komparatorów indywidualnie. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że kryterium włączenia komparatorów do analizy klinicznej było szerokie, a mimo to nie odnaleziono innych badań klinicznych, które pozwoliłyby na osobne porównania między terapiami wchodzącymi w skład SoC (FOLFIRI ± BEV/CET, FOLFOX ± BEV/CET), a ponadto nie odnaleziono badań pośrednio porównujących te terapie z PEM. Jak wskazano powyżej, wśród terapii wchodzących w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 nie ma PANI ani jego skojarzeń. Dlatego też w analizie klinicznej wnioskodawcy powołano się na wcześniejsze raporty Agencji (nr BIP 84/2020 – AWA dla leku Erbitux (CET) oraz 165/2019 – AWA dla leku Vectibix (PANI)), w których nie wykazano istotnych różnic między terapiami FOLFOX + CET a FOLFOX + PANI oraz FOLFIRI + CET a FOLFIRI + PANI. Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, przygotowanej przez wnioskodawcę celem pośredniego porównania PEM i FOLFOX+PANI. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje ponadto, iż agencja NICE zaakceptowała przedstawioną metaanalizę sieciową dla porównania PEM vs PANI + FOLFOX/FOLFIRI uznając równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI zgodnie z wcześniejszymi opracowaniami (NICE TA709). W dalszej części pisma, na tej samej podstawie wnioskodawca wskazuje na równoważność schematów BEV + FOLFOX/FOLFIRI oraz FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX, podkreślając równocześnie, że kapecytabina w polskiej praktyce klinicznej jest stosowana rzadko i nie powinna być stosowana w skojarzeniu z lekami anti-EGFR (CET i PANI), w związku z czym nie stanowi odpowiedniego komparatora. Powołując się na wyniki badania FIRE3 (RCT III fazy, porównujące FOLFIRI + CET z FOLFIRI + BEV w pierwszej linii leczenia pacjentów z przerzutowym CRC) uznaje skuteczność schematów FOLFIRI + BEV oraz FOLFIRI + CET za zbliżoną. W związku z powyższym konkluduje, że schematy wchodzące w skład SoC z badania KEYNOTE-177 oraz PANI w skojarzeniach mogą zostać uznane za równorzędne. Zaznaczenia wymaga fakt, że powyższe dowody są obarczone pewnymi ograniczeniami, m.in. różne populacje włączane do badań oraz różnice w ich prowadzeniu (np. różne komparatory, punkty końcowe).

Wnioskodawca zaznacza, że PEM jest pierwszą technologią dedykowaną populacji z MSI-H/dMMR, a praktyka kliniczna nie jest dla niej dobrze ustalona. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się o opinię (patrz rozdz. 3.4.2.), populacja ta charakteryzuje się lepszym rokowaniem, a nowotwory z tym typem zaburzenia genetycznego są podatne na leczenie immunoterapeutykami, natomiast słabo odpowiadają na chemioterapię.

Ze względu na brak analiz stanowiących bezpośrednio porównanie oraz brak możliwości przedstawienia wiarygodnych wyników porównania pośredniego między terapiami stosowanymi w Polsce, stanowiącymi wskazany komparator, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej kwestia komparatora może stanowić potencjalne ograniczenie analizy klinicznej.

W ramach wyszukiwań własnych odnaleziono abstrakt Ghaus 2022, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnego badania efektywności praktycznej w szkockiej populacji 39 chorych z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym (2 pacjentów) lub przerzutowym (37 pacjentów) CRC z MSI-H. Pacjenci byli starsi oraz w gorszym stanie niż w badaniu KEYNOTE-177. Pacjenci z PS ECOG 2 byli wyłączeni z badania KEYNOTE-177, jednak w rzeczywistej praktyce zastosowano u nich leczenie PEM osiągając u 3 z 4 częściową odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 24 tyg. (zakres: 2-104), zaś mediana czasu obserwacji 36 tyg. (zakres: 3-193). Po tym czasie odnotowano 5 zgonów. Nie osiągnięto mediany PFS. ORR był wyższy niż w badaniu KEYNOTE-177 i wyniósł 51%, odnotowano jedną odpowiedź całkowitą. Niepowodzenie terapii (potwierdzenie lub podejrzenie progresji) odnotowano u 15 (38%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ani trwałego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z terapiami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

Perspektywa

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy wspólnej: NFZ i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (30-letni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

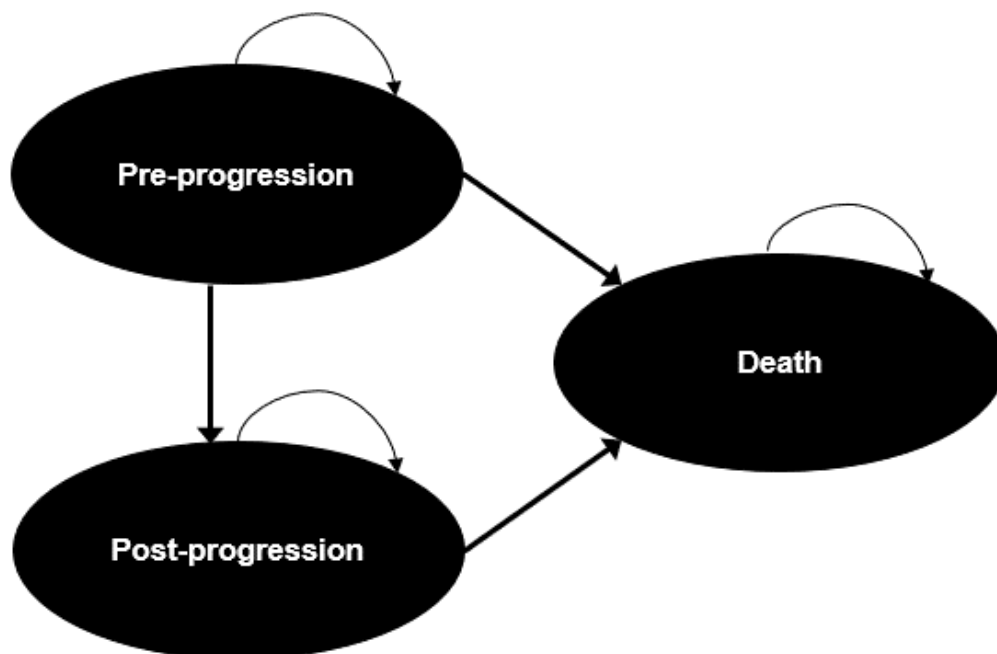
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie zastosowano 3-stanowy model semi-Markowa. Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w stanie wolnym od progresji z potencjalnie możliwymi przejściami między stanami zdrowia:

- pacjenci w stanie wolnym od progresji mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „progresja choroby” lub „zgon”;
- pacjenci w stanie „progresja choroby” mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „zgon”;
- pacjenci w stanie „zgon” pozostają w tym stanie (tzw. stan pochłaniający).

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów pochodzą bezpośrednio z oszacowań przeżycia bez progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla danego leczenia. W modelu wnioskodawcy zastosowano następujące formuły:

- odsetek pacjentów w stanie „wolnym od progresji” = PFS,
- odsetek pacjentów w stanie „progresja choroby” = OS-PFS,
- odsetek pacjentów w stanie „zgon” = $1 - OS$.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z głównego badania włączonego do analizy klinicznej KEYNOTE-177. Szczegółowe dane dotyczące konstrukcji modelu, dopasowaniu krzywych parametrycznych oraz danych wejściowych znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 4.4.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano również korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją KEYNOTE-177, dotyczące zastosowania pembrolizumabu (PEM) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu do standardowej opieki (SoC), w skład której wchodziły terapie: FOLFOX, FOLFOX+bewacyzumab, FOLFOX+cetuksymab, FOLFIRI, FOLFIRI+bewacyzumab oraz FOLFIRI+cetuksymab. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Mediana PFS wyniosła 16,5 mies. (95% CI: 5,4; 32,4) w grupie leczonej PEM i 8,2 mies. (95% CI: 6,1; 10,2) w grupie leczonej SoC, wykazano IS niższe ryzyko progresji w grupie leczonej PEM względem SoC (HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,80)). W analizie końcowej nie osiągnięto mediany OS dla grupy leczonej PEM (NR (95% CI: 49,2; NR)), w grupie SoC wyniosła 36,7 mies. (95% CI: 27,6; NR). Wyniki dla OS nie osiągnęły jednostronnej granicy $\alpha=0,025$ koniecznej do wykazania przewagi PEM nad SoC.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z jednym z wybranych komparatorów, tj. panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI. Wnioskodawca wskazał, że w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019), uwzględniono w analizie, że panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI wchodzi w skład komparatora określonego jako standardowa opieka bez zmiany skuteczności SoC przyjętej z badania KEYNOTE-177. Ponadto należy podkreślić, że agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709). Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej [redacted], które to zostały wykorzystane do modelowania krzywych dla czasu do progresji (TTP), przeżycia wolnego od progresji (PFS), [redacted] oraz danych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy: rozdz. 4.4.8):

- koszty nabycia leków przed progresją,
- koszty podania leków przed progresją,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Keytruda będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0 Pembrolizumab” – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Koszty produktu leczniczego Keytruda

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Keytruda 100 mg (25 mg/ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Dawkowanie pembrolizumabu przyjęto w oparciu o schemat dawkowania z badania KEYNOTE-177 i ChPL Keytruda (200 mg co 3 tygodnie, Q3W).

Dawkowanie leków w ramach standardowej opieki (SoC) przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-177 oraz programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

Uwzględniono względną intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*, RDI) dla PEM (średnia redukcja dawki [redacted]) i SoC (średnia redukcja dawki [redacted]) z badania KEYNOTE-177 w celu zapewnienia zgodności modelowanych kosztów z danymi dotyczącymi skuteczności zastosowanymi w modelu.

Strukturę chemioterapii w ramach leczenia standardowego przyjęto w oparciu o opinie [redacted] ekspertów. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Struktura chemioterapii przyjęta w analizie podstawowej AE (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 4.4.1.)

Leczenie	Analiza podstawowa (opinie ekspertów, tj. praktyka kliniczna w Polsce)
FOLFOX	■
FOLFIRI	■
FOLFOX + cetuksymab	■
FOLFIRI + cetuksymab	■
FOLFIRI + bewacyzumab	■
FOLFOX + panitumumab	■
FOLFIRI + panitumumab	■

W przypadku leczenia przed progresją koszty pembrolizumabu przyjęto ■ Koszty pozostałych leków przyjęto w oparciu o dane NFZ (komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r.; dostępne dla bewacyzumabu, folinianu wapnia, fluorouracylu, irynotekanu i oksaliplatyny; Komunikaty DGL) i przetargi publiczne (zakup i dostawa produktów leczniczych dostępnych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM; pozostałe leki, tj. cetuksymab i panitumumab oraz leki z kolejnych linii – aflibercept i triflurydyna + typiracyl; Przetargi publiczne). (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 4.4.8.1.)

Koszty podania leków przed progresją oraz koszty monitorowania leczenia w przypadku terapii stosowanych w ramach programu lekowego zaczerpnięto z Zarządzenia nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, natomiast koszty podania i monitorowania chemioterapii zaczerpnięto z Zarządzenia nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 4.4.8.2. i 4.4.8.3)

Wnioskodawca zaznaczył również ■

Koszty zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o opublikowane analizy ekonomiczne we wskazaniu raka jelita grubego (AE Lonsurf 2017, AE Vectibix 2017, AE Erbitux 2020 i AE Avastin 2014). Koszt dla hiponatremii przyjęto analogicznie jak dla hipokaliemii. Koszty pozostałych zdarzeń (w związku z ich brakiem w zleceniach dla RJG) przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych opublikowanych 2021 r. (Avastin 2021, Tecentriq 2021, Imfinzi 2021, Zejula 2021; AOTMiT BIP). (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 4.4.8.4.)

Koszty leczenia po progresji (koszty leków, koszty podania) przyjęto analogicznie do kosztów leczenia przed progresją z uwzględnieniem składu terapii stosowanych po progresji (bez podziału na linie leczenia) oszacowanych na podstawie badania ankietowego wnioskodawcy (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 4.4.8.5 oraz 9.1). ■

Koszt opieki terminalnej został uwzględniony w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu. Przyjęto średni koszt na podstawie analiz weryfikacyjnych Agencji dla leków Avastin (2017 r.), Vectibix (2017 r.), Lonsurf (2017 r.), Stivarga (2015 r.), Avastin (2014 r.) z uwzględnieniem inflacji cen towarów i usług konsumpcyjnych (zgodnie z danymi GUS).

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z badania KEYNOTE-177. Dane dotyczące jakości życia gromadzono w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-3L (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 4.4.7).

Tabela 26. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej

Stan	Wartości użyteczności	
	PEM	SoC
Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych w zależności od leczenia	■	■
Progresja choroby niezależnie od leczenia	■	■
Jednorazowa utrata QALY z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	PEM	SoC
■		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	
■		
Koszt leczenia [zł]	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
ICUR [zł/QALY]	■	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce SoC jest ■. Oszacowany ICUR dla porównania PEM vs SoC wyniósł ■. Wartości te znajdują się ■ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

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 prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ■. Oszacowana wartość progowa jest ■ od wnioskowanej ceny zbytu netto ■. Należy przy tym wskazać, że oszacowana w oparciu o progową CZN cena hurtowa brutto (CHB) wynosi ■.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

¹ 166 758 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowano łącznie 20 możliwych wariantów (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.6.1), weryfikujących wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- uwzględnienie PANI jako odrębnego komparatora;
- struktura SoC;
- stosowanie schematu FOLFOX;
- dawkowanie CET;
- powierzchnia i masa ciała;
- dawkowanie PEM zgodne z PL, tj. 400 mg co 6 tygodni (Q6W);
- brak uwzględnienia względnej intensywności dawkowania (RDI);
- perspektywa analizy;
- koszty po progresji;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej;
- alternatywne rozkłady dla krzywych PFS, PPS i TTP;
- struktura modelu;
- horyzont czasowy;
- brak dyskontowania;
- alternatywne wartości użyteczności.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia PEM jest terapią [REDACTED] od komparatora. [REDACTED] we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości

ICUR [REDACTED], natomiast [REDACTED] we wszystkich scenariuszach ICUR [REDACTED]

[REDACTED] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma [REDACTED], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR [REDACTED].

[REDACTED] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma [REDACTED], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [REDACTED].

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej PEM w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

Wykresy 1-2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PEM vs. SoC) – perspektywa płatnika publicznego [redacted]**Wykresy 3-4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PEM vs. SoC) – perspektywa płatnika publicznego [redacted]**

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki z perspektywy wspólnej: NFZ i świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywności (30-letni), natomiast w analizie wrażliwości dodatkowo testowano horyzont 20-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Praktyka w Polsce różni się od badania klinicznego KN177 stąd strukturę chemioterapii w ramach leczenia standardowego przyjęto w oparciu o opinie ekspertów w dziedzinie onkologii. (AE, str. 18);
- Dawkowanie FOLFOX jest różne w zależności od schematu — w programie lekowym ani w obowiązujących wytycznych leczenia raka jelita grubego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r. nie wskazano konkretnego schematu (Obwieszczenie MZ, PTOK 2020), stąd w Polsce jest możliwość stosowania dowolnego. (AE, str. 18);
- Okres obserwacji w KN177 był krótszy niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego, dlatego wymagana była ekstrapolacja przeżycia. (AE, str. 24).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI.*

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę. Należy podkreślić, że w związku z oparciem analizy ekonomicznej na wynikach analizy klinicznej, wszystkie ograniczenia wskazane w AKL (patrz rozdz. 4.1.4 AWA) stanowią również ograniczenie tej analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała m.in. na wprowadzeniu wartości skrajnych (w tym zerowych), przeglądu pod kątem błędów programistycznych oraz sprawdzeniu poprawności technicznej i metodologicznej modelu. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu. (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 4.5)

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Jednocześnie wnioskodawca zaznaczył, iż *w ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych (...), zidentyfikowano raport NICE i CADTH dla PEM w I rzucie leczenia mCRC z MSI-H/dMMR w porównaniu m.in. z SoC (a także i panitumumabem +/- chemioterapią; CADTH 2021, NICE 2021 CP). Przy porównywaniu wyników należy pamiętać o odmiennej specyfice analiz ekonomicznych w poszczególnych krajach – różne stopy dyskontowe i koszty specyficzne dla danego kraju. Ponadto w niniejszym modelu przyjęto strukturę SoC właściwą dla praktyki polskiej. Horyzont czasowy przyjęty w analizach był najdłuższy w analizie NICE (40 lat) a najkrótszy w CADTH (15 lat; w ocenie CADTH zaznaczono, że nie był to właściwie dobrany horyzont czasowy, tj. nie odpowiadał w rzeczywistości dożywności – CADTH zmieniło horyzont na 30 lat). W CADTH przyjęto do analizy podstawowej 3-stanowy model podzielonego przeżycia a nie przejść pomiędzy stanami jak w NICE i obecnej analizie. W analizie do NICE Wnioskodawca złożył pierwotnie 5-stanowy model przejść między stanami, jednakże na prośbę ERG usunięto stany dotyczące stanów po operacji, tj. zaktualizowano model Markowa do 3-stanowego modelu przejść między stanami (NICE 2021). W analizie złożonej do CADTH ICUR w analizie podstawowej wyniósł 48 980 \$/QALY dla PEM vs SoC zgodnie z założeniami przyjętymi przez Wnioskodawcę (tj. poniżej progu 50 000 \$/QALY) a wg analizy podstawowej CADTH 62 090 \$/QALY (tj. powyżej progu 50 000 \$/QALY). Wyniki w porównaniu z panitumumabem były znacznie lepsze (CADTH 2021). Wyniki w przypadku NICE to 8 925 £/QALY dla PEM vs SoC (dla 5-stanowego modelu przejść między stanami). Nie przedstawiono wyników po aktualizacji i zmianach wprowadzonych przez ERG, jednakże zgodnie z wnioskiem NICE ICUR dla pembrolizumabu byłby wyższy w porównaniu ze wszystkimi lekami porównawczymi, ale pozostawałby poniżej 20 000 GBP na zyskany QALY. Stwierdzono zatem, że pembrolizumab jest opcją opłacalną kosztowo w stosunku do wszystkich komparatorów (NICE 2021).*

Walidacja zewnętrzna

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 4.5): *Dane dla przeżycia całkowitego uzyskane z dużej kohorty pacjentów otrzymujących leczenie w IV stadium raka jelita grubego z MSI-H/dMMR we Francji w latach 2007-2017, raportowane przez Tougeron i wsp. (Tougeron 2020), wykorzystano do wybrania najodpowiedniejszych modeli parametrycznych do ekstrapolacji danych dla przeżycia po progresji, do modelu przejść między stanami zdrowia i przeżycia całkowitego dla modelu przeżycia podzielonego (...). Ponadto, przeżycie całkowite modelowane za pomocą modelu przeżycia podzielonego pokrywa się dobrze z całkowitym przeżyciem obserwowanym wśród pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia zgodnie z Tougeron 2020 (...).*"

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

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.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wnioskowaną interwencję – pembrolizumab – porównano z terapiami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, tj. z obecną opieką standardową (SoC) w Polsce.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania PEM vs SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia PEM jest terapią [redacted] od komparatora. [redacted] we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości

ICUR [redacted], natomiast [redacted] we wszystkich scenariuszach ICUR [redacted] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma [redacted], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR [redacted]. [redacted] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma [redacted], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted].

[redacted] W przypadku analizy probabilistycznej wykazano, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej PEM w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [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 elektroniczną wersją analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pembrolizumabu (PEM; Keytruda) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. mismatch repair deficient, dMMR), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Analizę z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta) przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023-2024).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w raku jelita grubego (ChPL Keytruda).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Keytruda w rozważanej populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Keytruda w rozważanej populacji docelowej w ramach programu lekowego

W AWB wnioskodawcy wykorzystano model ekonomiczny, którego założenia opisano w rozdz. 5.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. alternatywnego dawkowania interwencji i komparatorów, charakterystyki wejściowej pacjentów, wielkości kosztów uwzględnionych w analizie, alternatywnych parametrycznych modeli przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu. Przetestowano łącznie 16 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusze minimalny i maksymalny uwzględniające minimalne i maksymalne oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 3.1. AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) z przerzutami i z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. mismatch repair deficient, dMMR), określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, raportu „Proces leczenia w Polsce – analizy i modele, tom I: onkologia” (Więckowska 2015), publikacji [redacted] oraz opinii ekspertów klinicznych. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 3.1.2. i 3.1.4.)

Liczba / odsetek		I. rok	II. rok	Źródło
A	liczba rozpoznanych raka jelita grubego u os. >15 r.ż.	21 088	21 517	prognoza na podst. danych KRN ('99-'18)
B	Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego	33%		Więckowska 2015
C		6 869	7 009	A × B
D	Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujący się do leczenia I. linii w PL B.4	54%		Więckowska 2015
E		3 736	3 812	C × D
F	Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
G	Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR, kwalifikujący się do leczenia I. linii w PL B.4	[redacted]	[redacted]	E × F
H	Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR, kwalifikujący się do leczenia I. linii [redacted], stosujący PEM w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.5.):

- koszty wnioskowanej technologii i komparatorów oraz koszty ich podania;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty kolejnych linii leczenia (tj. po progresji choroby)
- koszty opieki terminalnej.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2.).

Udziały w rynku

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, natomiast w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie opinii [redacted] ekspertów, że pembrolizumabem leczonych będzie [redacted] pacjentów z populacji docelowej kolejno w I. i II. roku analizy.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto również strukturę obecnie stosowanych terapii i liczbę pacjentów, u których dotychczasowe opcje terapeutyczne zostaną zastąpione przez pembrolizumab – szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Struktura obecnie stosowanych terapii w populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 3.4)

Schemat leczenia	Odsetek	Liczba pacjentów	
		I rok	II rok
FOLFOX	■	■	■
FOLFIRI	■	■	■
FOLFOX + cetuksymab	■	■	■
FOLFIRI + cetuksymab	■	■	■
FOLFIRI + bewacyzumab	■	■	■
FOLFOX + panitumumab	■	■	■
FOLFIRI + panitumumab	■	■	■
SUMA	100%	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	1 033	1 033
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

* Pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach dwóch programów lekowych – B.6 oraz B.59. Według danych NFZ, w II połowie 2021 roku, pembrolizumabem leczonych było 1 033 pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), spowoduje wydatków płatnika publicznego o kolejno w I. i II. roku refundacji oraz

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej są niemal tożsame z wynikami otrzymanymi w analizie podstawowej (tj. w perspektywie NFZ).

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?	?	W oszacowaniach liczebności docelowej wykorzystano dostępne dane epidemiologiczne, jednak ostateczną liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego przyjęto na podstawie opinii [redacted] ekspertów klinicznych. Należy przy tym wskazać, że średnia liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia obliczona na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję jest [redacted] do wartości przyjętych w analizie wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Podobnie jak ostateczną liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, obecną strukturę terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii [redacted] ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przedstawiona w analizie liczebność populacji aktualnie stosującej pembrolizumab pochodzi ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2021 r.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw produktu leczniczego Keytruda jest [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 16 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W związku z wykorzystaniem w AWB wnioskodawcy modelu stworzonego na potrzeby AE, wskazane w rozdz. 5.3 ograniczenia AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia AWB.

Dodatkowe ograniczenia:

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie wartości kluczowych parametrów dotyczących rozpowszechnienia stosowania pembrolizumabu oraz zmian w poziomie refundacji obecnie stosowanych terapii w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda na opinii [redacted] ekspertów klinicznych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 16 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.8, 4.2.4 i 4.3.4), w których testowano zmienność wybranych parametrów, m.in. charakterystyki wyjściowej pacjentów, alternatywnych parametrycznych modeli przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu, zmian wielkości kosztów uwzględnionych w analizie.

Największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych w 2-letnim okresie analizy ma przyjęcie

Spośród pozostałych analizowanych scenariuszy największą zmianę wielkości kosztów inkrementalnych odnotowano w scenariuszu zakładającym

Szczegółowe wyniki analizy w wariacie minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariacie minimalnym i maksymalnym (w mln zł)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

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.

Jak wskazano w rozdz. 6.1.2. strukturę obecnie stosowanych terapii i liczbę pacjentów, u których dotychczasowe opcje terapeutyczne zostaną zastąpione przez pembrolizumab przyjęto na podstawie opinii ekspertów, jednak uwzględnienie w oszacowaniach dodatkowo opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję nie wpływa istotnie na wyniki analizy –

w stosunku do wartości otrzymanych przez wnioskodawcę.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda o kolejno w I. i II. roku refundacji oraz . Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi pacjentów w kolejnych dwóch latach przyjętego

horyzontu czasowego – na podstawie opinii [redacted] ekspertów klinicznych w analizie przyjęto, że pembrolizumab będzie stosować [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 16 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych w 2-letnim okresie analizy ma przyjęcie [redacted]

[redacted] Spośród pozostałych analizowanych scenariuszy największą zmianę wielkości kosztów inkrementalnych odnotowano w scenariuszu zakładającym [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariancie minimalnym wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariancie maksymalnym [redacted] pacjentów zarówno w I. jak i II. roku analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, którzy przekazali opinie (patrz: rozdz. 3.4.2.) nie zgłosili uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.05.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda, pembrolizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych. W większości z odnalezionych rekomendacji zwracano uwagę na wyższą skuteczność pembrolizumabu w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią – jedynie w niemieckiej rekomendacji uznano, że brak jest różnic między stosowaniem pembrolizumabu, a stosowaniem chemioterapii standardowej, natomiast w rekomendacji brytyjskiej podkreślono brak danych dotyczących skuteczności w okresie dłuższym niż dwa lata. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Nieleczony wcześniej przerzutowy rak jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany jako opcja leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie trwa maksymalnie dwa lata, do progresji choroby, ▪ zastosowane zostanie porozumienie cenowe. <p>Dowody pochodzące z badania klinicznego wskazują, że pembrolizumab wydłuża czas do pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z dostępnymi opcjami leczenia. Może wpływać także na wydłużenie życia pacjentów, aczkolwiek dostępne dowody w tym zakresie są ograniczone. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu pochodzą z badania, w którym okres obserwacji wynosił 2 lata, w związku z tym brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania pembrolizumabu w okresie dłuższym niż 2 lata.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na kosztową-efektywność pembrolizumabu akceptowalną przez NHS.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Pierwsza linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych, przy czym leczenie może być stosowane maksymalnie dwa lata.</p> <p>W badaniu klinicznym III fazy typu open-label, stosowanie pembrolizumabu w monoterapii wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu bez progresji choroby (PFS), w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii u pacjentów dorosłych z przerzutowym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR.</p>
CADTH 2021 (Kanada)	Pierwsza linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych, przy czym leczenie może być stosowane maksymalnie dwa lata.</p> <p>Dowody pochodzące z badania klinicznego wskazują na to, że Keytruda wydłuża przeżycie, opóźnia progresję choroby oraz poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu ze standardową chemioterapią.</p> <p>Keytruda nie jest efektywna kosztowo, wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 21% w celu zapewnienia kosztowej-efektywności leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021 (Australia)	Pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych, przy czym leczenie może być stosowane maksymalnie dwa lata.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu, u części pacjentów, jest istotnie skuteczniejsze w porównaniu z opieką standardową, prezentowaną przez chemioterapię FOLFOX w monoterapii lub w skojarzeniu z cetuksymabem a bo bewacyzumabem.</p>
HAS 2021 (Francja)	Pierwsza linia leczenia przerzutowego, nieoperacyjnego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia przerzutowego, nieoperacyjnego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych.</p> <p>W badaniu klinicznym III fazy typu open-label wykazano wyższość pembrolizumabu stosowanego w monoterapii nad standardową chemioterapią stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z terapiami celowanymi w zakresie przeżycia bez progresji choroby (PFS): w ciągu 24 miesięcy obserwacji średni wzrost wyniósł 2,9 mies. [95%CI: 0,7-5,1].</p> <p>Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5 i poważnych zdarzeń niepożądanych oraz większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu.</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	Pierwsza linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych.</p> <p>Na podstawie wyników badania KEYNOTE-177 uznano, że nie ma istotnych różnic na korzyść pembrolizumabu w porównaniu ze standardową chemioterapią (schematy FOLFOX i FOLFIRI) stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem, poza profilem bezpieczeństwa. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), ani w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda w ocenianym wskazaniu jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), jednak . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.04.2022 r., znak PLR.4500.3881.2021.13.PBO (data wpływu do AOTMiT 25.04.2022 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 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.05.2022 r., znak OT.4321.22.2022.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.05.2022 r.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), jest określany zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób jako kody ICD-10: C18 (nowotwór złośliwy jelita grubego); C19 (nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego); C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy)

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstotści występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstotść występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstotści występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. r.ż.).

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego: epidemiologiczne; tzw. jelitowe (występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia; uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka; występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych, stany zapalne jelit); dietetyczne; mieszane (obecność ureterosigmoidostomii; przebyte cholecystektomii lub radioterapii).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. *replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. *mismatch repair genes*, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*).

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6% przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Sposób leczenia jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności oraz stanu ogólnego pacjenta. Stosowane są: resekcja, chemioterapia przed-/pooperacyjna; radioterapia przed-/pooperacyjna; leczenie systemowe: chemioterapia, terapie biologiczne, leczenie paliatywne.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce ok. 48% u mężczyzn i ok. 49% u kobiet.

Obecność MSI-H stanowi pozytywny czynnik rokowniczy (odpowiedź na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, zwiększona przeżywalność).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu komparatorem będzie opieka standardowa, w skład której wchodzi: FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Mimo ograniczeń związanych z porównywaniem ocenianej interwencji do „koszyka terapii”, wybór komparatora uznano za prawidłowy, w związku z przedstawionymi informacjami na temat równorzędności w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii wchodzących w skład komparatora zagregowanego („koszyka terapii”).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badania KEYNOTE-177, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w porównaniu do tzw. opieki standardowej (SoC), na którą składało się sześć schematów: FOLFOX, FOLFOX+bewacyzumab, FOLFOX+cetuksymab, FOLFIRI, FOLFIRI+bewacyzumab oraz FOLFIRI+cetuksymab, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z jednym z wybranych komparatorów, tj. panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI, w związku z czym wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej.

W badaniu KEYNOTE-177 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu oraz przeżycie całkowite (OS).

Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 19 lutego 2020 r. (analiza końcowa dla PFS) – mediana czasu obserwacji 32,4 mies. dla obu grup (publikacje pełnotekstowe Andre 2020 i Andre 2021);
- data odcięcia danych 19 lutego 2021 r. (analiza końcowa OS oraz zaktualizowane pozostałe punkty końcowe) – mediana czasu obserwacji 44,5 mies. (zakres: 36,0; 60,3) dla PEM oraz 44,4 mies. (zakres: 36,2; 58,6) dla SoC (abstrakt konferencyjny Andre 2021).

Wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki końcowe pochodzące z abstraktu konferencyjnego Andre 2021. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową Diaz 2022 prezentującą ostateczne wyniki badania KEYNOTE-177, w związku z czym wszędzie, gdzie było to możliwe przedstawiano wyniki z publikacji Diaz 2022.

Mediana PFS dla daty odcięcia 19.02.2020 r. wyniosła 16,5 mies. (95% CI: 5,4; 32,4) w grupie leczonej PEM i 8,2 mies. (95% CI: 6,1; 10,2) w grupie leczonej SoC i wykazano IS niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie leczonej PEM względem SoC (HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,80)). Ze względu na to, że wykazano wyższość PEM w pierwszym ocenianym horyzoncie czasowym, odstąpiono od formalnego testowania PFS w analizie końcowej.

OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wnioskodawca wskazuje, że dozwolone było przejście chorych między grupami badanymi (ang. *cross over*), co wpływa na ocenę przeżycia całkowitego. *W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapię anty PD 1 (receptor programowanej śmierci komórki,) lub anty-PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki) poza badaniem — efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT.*

W analizie końcowej nie osiągnięto mediany OS dla grupy leczonej PEM (NR (95% CI: 49,2; NR)), w grupie SoC wyniosła 36,7 mies. (95% CI: 27,6; NR). Wyniki dla OS nie osiągnęły jednostronnej granicy $\alpha=0,025$ koniecznej do wykazania przewagi PEM nad SoC. Odnotowano łącznie 140 zgonów (46%; 62/153 (41%) w grupie PEM oraz 78/154 (51%) w grupie SoC).

Stwierdzono IS częstsze występowanie w grupie PEM względem SoC: ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla daty odcięcia 19.02.2021 r. (45% vs 33%); odpowiedzi całkowitej (CR) w obu horyzontach (11% vs 4% oraz 13% vs 4%); progresji choroby (PD) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (29% vs 12%); oraz odsetka chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥ 24 mies. dla daty odcięcia 19.02.2020 r. (83% vs 35%). Odnotowano IS rzadsze występowanie choroby stabilnej w grupie PEM względem SoC (21% vs 42%). Nie odnotowano IS różnic między grupami dla odpowiedzi częściowej (PR). Częstsze występowanie PD oraz rzadsze występowanie SD w grupie leczonej PEM świadczą na niekorzyść tej interwencji.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) dla daty odcięcia 19.02.2020 r. była zbliżona w obu grupach (2,2 mies. w grupie PEM oraz 2,1 mies. w grupie SoC). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) w obu horyzontach czasowych (dla daty odcięcia 19.02.2020 r. oraz 19.02.2021 r.) nie została osiągnięta w grupie leczonej PEM, zaś w grupie leczonej SoC wyniosła 10,6 mies.

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z publikacji Andre 2021, z datą odcięcia 19 lutego 2020 r. Jakość życia i objawy choroby oceniano kwestionariuszami EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-3L (VAS i HUS).

Zmiana oceny jakości życia była IS na korzyść PEM względem SoC według pomiarów w każdym z trzech ocenianych kwestionariuszy. Różnica istotna klinicznie została odnotowana dla domeny EORTC QLQ-C30 GHS/QOL oraz dla kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, ale nie dla kwestionariusza EQ-5D-3L HUS.

W 18. tygodniu terapii IS więcej pacjentów wskazało poprawę stanu zdrowia w grupie leczonej PEM względem SoC (33% vs 15%). Stabilny stan zdrowia wskazała podobna liczba pacjentów (44% vs 48%, brak IS), zaś pogorszenie stanu zdrowia wskazało IS mniej pacjentów w grupie leczonej PEM względem SoC (24% vs 37%).

Stwierdzono IS dłuższy czas do pogorszenia stanu zdrowia w grupie leczonej PEM względem SoC dla domen: GHS/QOL (ogólny stan zdrowia/jakość życia) (HR = 0,61 (95% CI:0,38; 0,98)), PF (funkcjonowanie w sferze fizycznej) (HR = 0,50 (95% CI:0,32; 0,81)), SF (funkcjonowanie w sferze społecznej) (HR = 0,53 (95% CI:0,32; 0,87)) oraz zmęczenie (HR = 0,48 (95% CI:0,33; 0,69)). Nie odnotowano IS różnic dla domeny nietrzymanie moczu.

Wnioskodawca zaprezentował wyniki metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA)

W badaniu KEYNOTE-177 jako komparator wskazano grupę terapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego, nazwaną opieką standardową (SoC), do której włączono 6 terapii, które jednak nie były reprezentowane równolicznie, co może wpływać na wiarygodność porównania między PEM a każdą z włączonych do SoC terapii. Ponadto, częstotliwość stosowania terapii wchodzących w skład SoC w badaniu nie odpowiadała częstotliwości stosowania ich w polskiej praktyce jaką wskazali eksperci ankietowani przez wnioskodawcę.

Ze względu na to, że w skład SoC nie wchodzi schematy zawierające PANI, konieczne było przedstawienie danych umożliwiających inne porównanie. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEM i PANI, ani badań umożliwiających wiarygodne porównanie pośrednie. W związku z tym wnioskodawca przygotował metaanalizę sieciową

W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że brak jest uzasadnienia dla przeprowadzenia porównania z komparatorem zbiorczym i istnieje konieczność przeprowadzenia porównania z każdym z komparatorów indywidualnie. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że kryterium włączenia komparatorów do analizy klinicznej było szerokie, a mimo to nie odnaleziono innych badań klinicznych, które pozwoliłyby na osobne porównania między terapiami wchodzącymi w skład SoC (FOLFIRI \pm BEV/CET, FOLFOX \pm BEV/CET), a ponadto nie odnaleziono badań pośrednio porównujących te terapie z PEM. Jak wskazano powyżej, wśród terapii

wchodzących w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 nie ma PANI ani jego skojarzeń. Dlatego też w analizie klinicznej wnioskodawcy powołano się na wcześniejsze raporty Agencji (nr BIP 84/2020 – AWA dla leku Erbitux (CET) oraz 165/2019 – AWA dla leku Vectibix (PANI)), w których nie wykazano istotnych różnic między terapiami FOLFOX + CET a FOLFOX + PANI oraz FOLFIRI + CET a FOLFIRI + PANI. Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, przygotowanej przez wnioskodawcę celem pośredniego porównania PEM i FOLFOX+PANI. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje ponadto, iż agencja NICE zaakceptowała przedstawioną metaanalizę sieciową dla porównania PEM vs PANI + FOLFOX/FOLFIRI uznając równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI zgodnie z wcześniejszymi opracowaniami (NICE TA709). W dalszej części pisma, na tej samej podstawie wnioskodawca wskazuje na równoważność schematów BEV + FOLFOX/FOLFIRI oraz FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX, podkreślając równocześnie, że kapecytyna w polskiej praktyce klinicznej jest stosowana rzadko i nie powinna być stosowana w skojarzeniu z lekami anty-EGFR (CET i PANI), w związku z czym nie stanowi odpowiedniego komparatora. Powołując się na wyniki badania FIRE3 (RCT III fazy, porównujące FOLFIRI + CET z FOLFIRI + BEV w pierwszej linii leczenia pacjentów z przerzutowym CRC) uznaje skuteczność schematów FOLFIRI + BEV oraz FOLFIRI + CET za zbliżoną. W związku z powyższym konkluduje, że schematy wchodzące w skład SoC w badaniu KEYNOTE-177 oraz PANI w skojarzeniach mogą zostać uznane za równorzędne. Zaznaczenia wymaga fakt, że powyższe dowody są obarczone pewnymi ograniczeniami, m.in. różne populacje włączane do badań oraz różnice w ich prowadzeniu (np. różne komparatory, punkty końcowe).

Wnioskodawca zaznacza, że PEM jest pierwszą technologią dedykowaną populacji z MSI-H/dMMR, a praktyka kliniczna nie jest dla niej dobrze ustalona. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się o opinię (patrz rozdz. 3.4.2.), populacja ta charakteryzuje się lepszym rokowaniem, a nowotwory z tym typem zaburzenia genetycznego są podatne na leczenie immunoterapeutykami, natomiast słabo odpowiadają na chemioterapię.

Ze względu na brak analiz stanowiących bezpośrednio porównanie oraz brak możliwości przedstawienia wiarygodnych wyników porównania pośredniego między terapiami stosowanymi w Polsce, stanowiącymi wskazany komparator, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy, niemniej kwestia komparatora może stanowić potencjalne ograniczenie analizy klinicznej.

W ramach wyszukiwań własnych odnaleziono abstrakt Ghaus 2022, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnego badania efektywności praktycznej w szkockiej populacji 39 chorych z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym (2 pacjentów) lub przerzutowym (37 pacjentów) CRC z MSI-H. Pacjenci byli starsi oraz w gorszym stanie niż w badaniu KEYNOTE-177. Pacjenci z PS ECOG 2 byli wyłączeni z badania KEYNOTE-177, jednak w rzeczywistej praktyce zastosowano u nich leczenie PEM osiągając u 3 z 4 częściową odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania terapii wynosiła 24 tyg. (zakres: 2-104), zaś mediana czasu obserwacji 36 tyg. (zakres: 3-193). Po tym czasie odnotowano 5 zgonów. Nie osiągnięto mediany PFS. ORR był wyższy niż w badaniu KEYNOTE-177 i wyniósł 51%, odnotowano jedną odpowiedź całkowitą. Niepowodzenie terapii (potwierdzenie lub podejrzenie progresji) odnotowano u 15 (38%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ani trwałego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PEM lub SoC (łącznie 296 pacjentów: 153 w grupie PEM i 143 w grupie SoC) w ramach badania KEYNOTE-177.

U niemal wszystkich pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane (97% w grupie PEM, 99% w grupie SoC). Stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (56% vs 78%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (80% vs 99%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia związanych z leczeniem (22% vs 66%) w grupie leczonej PEM względem SoC. Odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (31% vs 13%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania (9% vs 2%) dla PEM względem SoC. Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem między badanymi grupami.

Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: biegunka łącznie; zmęczenie łącznie; zmniejszony apetyt łącznie i ≥ 3 stopnia; wymioty łącznie; hipokaliemia łącznie i ≥ 3 stopnia; spadek liczby neutrofilii łącznie i ≥ 3 stopnia; neutropenię łącznie i ≥ 3 stopnia.

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, jakie wystąpiły IS częściej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: niedoczynność tarczycy łącznie oraz zapalenie okrężnicy łącznie i ≥ 3 stopnia. Reakcje związane z wlewem leku łącznie występowały IS rzadziej w grupie leczonej PEM względem SoC.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania PEM vs SoC wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia PEM jest terapią [redacted] od komparatora. [redacted] we wszystkich analizowanych scenariuszach wartości ICUR [redacted], natomiast [redacted] we wszystkich scenariuszach ICUR [redacted] ma [redacted] największy wpływ na wzrost wartości ICUR [redacted], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR [redacted] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma [redacted], natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma [redacted]. W przypadku analizy probabilistycznej wykazano, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej PEM w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [redacted].

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji względem technologii opcjonalnej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda o [redacted] kolejno w I. i II. roku refundacji [redacted] oraz [redacted]. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego – na podstawie opinii [redacted] ekspertów klinicznych w analizie przyjęto, że pembrolizumab będzie stosować [redacted].

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 16 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów. Największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych w 2-letnim okresie analizy ma przyjęcie [redacted]. Spośród pozostałych analizowanych scenariuszy największą zmianę wielkości kosztów inkrementalnych odnotowano w scenariuszu zakładającym [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariancie minimalnym wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariancie maksymalnym [redacted] pacjentów zarówno w I., jak i II. roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych. W większości z odnalezionych rekomendacji zwracano uwagę na wyższą skuteczność pembrolizumabu w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią – jedynie w niemieckiej rekomendacji uznano, że brak jest różnic między stosowaniem pembrolizumabu, a stosowaniem chemioterapii standardowej, natomiast w rekomendacji brytyjskiej podkreślono brak danych dotyczących skuteczności w okresie dłuższym niż dwa lata.

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 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Technologią opcjonalną dla ocenianej interwencji w analizach wnioskodawcy jest opieka standardowa, w której skład wchodzi schematy FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Należy przy tym wskazać, że zgodnie z Rozporządzeniem technologię opcjonalną stanowi postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznictwo przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych i wyrobów medycznych (tj. procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.) możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępne na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Niezasadnym jest zatem uznanie <i>opieki standardowej</i> stanowiącej agregat dostępnych i refundowanych schematów leczenia za właściwy komparator – każdy ze wskazanych powyżej schematów stanowi odrębny komparator dla ocenianej technologii, zatem analizy stanowiące załącznik k do wniosku powinny zawierać porównanie ocenianej technologii z każdym z komparatorów z osobna.</p> <p>Nie przedstawiono również dowodów na równorzędność terapii włączonych do <i>opieki standardowej</i> w związku z czym nie ma podstaw do traktowania ich łącznie.</p> <p>Ponadto w AWA dotyczących leków ocenianych w analogicznym wskazaniu, które w analizowanym wniosku refundacyjnym stanowią komparatory, porównanie z każdą technologią alternatywną rozpatrywano odrębnie (AWA Erbitux, AWA Avastin, AWA Vectibix).</p> <p>Dodatkowo w analizie problemu decyzyjnego Wnioskodawcy (rozdz. 2.1.7, str. 34) podano informację, iż <i>w większości wytycznych zalecane jest również stosowanie bewacyzumabu, cetuksymabu lub panitumumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz kapecytabiny (schemat chemioterapii – CAPOX (...))</i>, dlatego też pominięcie schematu terapeutycznego CAPOX nie jest uzasadnione.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie.
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>2. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem (patrz pkt 1). W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).</p>		
<p>III. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>3. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Z uwagi na przedstawienie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć ich opinie wraz z danymi osobowymi. Jednocześnie koniecznym jest dostarczenie wraz z analizami danych wewnętrznych Wnioskodawcy „IA2 HTA PEM Report_Priority1_V3”, które zostały wykorzystane w analizach.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Andre 2020 André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
- Andre 2021 Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812497.
- Andre 2021 abstrakt André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). 2021 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3500-3500. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500
- Diaz 2022 Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2020 Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* 2020 Mar;6:414-438. doi: 10.1200/JGO.19.00367. PMID: 32150483; PMCID: PMC7124947.
- ASH 2021 Cancer Care Alberta, Guideline Resource Unit, Clinical Practice Guideline GI-003 – Version 12, Metastatic Colorectal Cancer 2021
- ESMO 2016 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380959.
- ESMO 2017 Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
- NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 1.2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
- NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>
- NCI 2022 National Cancer Institute, Colon Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq> (data dostępu 23.05.2022 r.),
- NCI 2022 National Cancer Institute, Rectal Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/rectal-treatment-pdq> (data dostępu 23.05.2022 r.)
- NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence, NICE Guidance Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency TA709, 2021 www.nice.org.uk/guidance/ta709
- PTOK 2020 Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
- PTOK 2020 Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP
- NICE 2021 Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA709] Published: 23 June 2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709>
- SMC 2021 SMC No: SMC2375. Medicine: pembrolizumab (brand name: Keytruda). August 2021. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-cc-full-smc2375/>
- CADTH 2021 CADTH Reimbursement Recommendation, Pembrolizumab (Keytruda), July 2021, <https://www.cadth.ca/pembrolizumab> pbac

PBAC 2021	Public Summary Document – March 2021 PBAC Meeting, PEMBROLIZUMAB, https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/pembrolizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-100-mg
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, 2 JUIN 2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272286/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-colorectal-metastatique
G-BA 2021	Beschluss, des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/#beschluesse

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 23.05.2022 r.)
Ghaus 2022	Ghaus A., Pheely A., Murdock V., et al. Real-world experience of pembrolizumab in microsatellite instability-high CRC: A Scottish multicenter analysis. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Journal of Clinical Oncology 40, no. 4_suppl (February 01, 2022) 54-54. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.054
Raport 84/200	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. Nr analizy weryfikacyjnej: OT.4331.17.2020 (nr w BIP 84/2019)
Raport 165/2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Nr analizy weryfikacyjnej: OT.4331.39.2019 (nr w BIP 165/2019)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	4687,20	4921,56	2086,56
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	2165,83	2274,12	2086,56
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	541,46	568,53	521,64
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1825,20	1916,46	1916,46
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	456,30	479,12	479,12
Bevacizumabum	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05415062349342	2181,60	2290,68	2086,56
Bevacizumabum	Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05415062349359	545,40	572,67	521,64
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1900,80	1995,84	1995,84
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96
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
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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
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
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
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 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
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	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21
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, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20
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	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	137,16	144,02	144,02

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,30	21,32	21,32
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	560,76	588,80	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	1121,53	1177,61	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	1682,28	1766,39	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
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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
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
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13
Vinore binum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80
Vinore binum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00
Vinore binum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	169,35	177,82	136,08
Vinore binum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	254,03	266,73	204,12
Vinore binum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80
Vinore binum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00
Vinore binum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68
Vinore binum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40
Vinore binum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68
Vinore binum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Vinore binum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32