



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

**Keytruda (pembrolizumab)  
we wskazaniu:  
gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób  
dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR  
ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu  
z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych  
platyny w I linii leczenia**

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

Nr: OT.422.66.2020

Data ukończenia: 24 czerwca 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Merck Sharp & Dohme B.V.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CRB</b>	karboplatyna
<b>DCR</b>	kontrola choroby
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>KN</b>	badanie KEYNOTE
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuc
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>ORR</b>	odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	choroba progresywna
<b>PEMBR</b>	pembrolizumab
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PMX</b>	pemetreksed
<b>PP</b>	chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa na leczenie (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QLQ-C30</b>	ang. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	stabilizacja choroby
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>TPS</b>	odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	13
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia .....	15
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
3.1. Przegląd Agencji.....	16
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	16
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	16
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	19
3.2. Dodatkowe informacje.....	31
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>38</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>39</b>
<b>8. Piśmiennictwo.....</b>	<b>40</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>41</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	41

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01 czerwca 2020 r. znak PLD.4530.662.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 01.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Keytruda (pembrolizumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: **gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent z rozpoznaniem zaawansowanego w st. IV gruczołowego raka płuc z rozsiewem do opłucnej i kości;
- Nie stwierdzono mutacji aktywujących genu EGFR ani rearanżacji w genie ALK, ekspresja PD-L1 poniżej 50%;
- Stan ogólny bardzo dobry, niski tumour-load, bez przeciwwskazań do leczenia lekami immunokompetentnymi;
- Zakwalifikowany do radioterapii paliatywnej;
- Przebieg leczenia: Pacjent nieleczony.

Aktualnie lek Keytruda (pembrolizumab) finansowany jest w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

Dodatkowo, w 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane (AWA nr: OT.4331.34.2019) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34).

Stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne warunkowe, a warunkami/uwagami Rady m.in.: finansowanie wnioskowanej terapii w ramach istniejącego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w dwóch modułach: w pierwszym module – u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresach:  $\geq 50\%$  (jak dotychczas) oraz w drugim module – stosowanie leku Keytruda wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49% (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku)

Opinia Prezesa Agencji dla poziomu ekspresji PD-L1  $< 1\%$  oraz 1-49% była pozytywna warunkowa (warunkiem było obniżenie ceny i pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka), natomiast dla poziomu PD-L1  $\geq 50\%$  była negatywna (Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku Prezesa AOTMiT).

## Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

1. NDRP – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
2. drobnokomórkowego raka płuc – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
3. rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w  $< 5\%$  przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Rak płuca stanowi  $\sim 95\%$  wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi  $\sim 60$  lat.

W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane. W prezentacji ASCO z 2015 r. wskazano, że ekspresja ta ogółem występuje w 72% komórek. Z kolei w publikacji McLaughlin 2016 odsetek ten oceniono na 25%.

Według dostępnych danych, mutacja genu EGFR występuje w około 17% gruczolakoraków, rearanżacja genu ALK występuje w 8% przypadków raka gruczołowego, natomiast ROS1 – w 6%.

### **Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek**

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (KK w dz. onkologii klinicznej) oraz dr n. med. Michał Wiśniewski (KW w dz. onkologii klinicznej dla woj. kujawsko-pomorskiego) jako skutki następstw ocenianej choroby wymienili: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- *Frederickson 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową,
- *Afzal 2018* – jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne;
- badanie KEYNOTE-189 (publikacje *Ghandi 2018*, *Garassino 2020* i *Gadgeel 2020*) – podwójnie zaślepienie badanie RCT III fazy,
- badanie KEYNOTE-021G (publikacje *Langer 2016* i *Borghaei 2018*) – badanie RCT II fazy.

### **WYNIKI BADAŃ PIERWOTNYCH**

#### **Skuteczność kliniczna**

##### **BADANIE KEYNOTE-189**

W badaniu KEYNOTE-189 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na TPS między grupą PEMBR+PP w porównaniu PP zaobserwowano większe wydłużenie przeżycia całkowitego. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

W badaniu KEYNOTE-189 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na TPS między grupą PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP zaobserwowano większe wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

W badaniu KEYNOTE-189 potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie była większa w grupie PEMBR+PP (u 48% pacjentów) w porównaniu do grupy PP (u 19,4% pacjentów). Również odsetki całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie w populacji całkowitej były wyższe w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (odpowiednio CR = 1% vs 0,5%; PR = 47,1% vs. 18,9%). Natomiast odsetek stabilizacji choroby i choroby progresywnej był niższy w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (odpowiednio, SD = 36,6% vs. 51,0%, PD = 9,0% vs. 17,5%).

##### **BADANIE KEYNOTE-021G**

W momencie pierwszego odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,6 miesiąca), nie żyło 27 pacjentów: 13 z 60 pacjentów (22%) w grupie PEMBR+PP oraz 14 z 63 pacjentów (22%) w grupie PP. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,90 [95%CI: 0,42; 1,91]; p=0,39).

Szacowany 6-miesięczny odsetek przeżyć wyniósł 92% w obu grupach [95%CI dla grupy PEMBR+PP: 81; 96; natomiast 95%CI dla grupy PP: 82; 97].

Dla drugiej daty odcięcia jaką jest 01.12.2017 r. (mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca) odnotowano zgon u 22 z 60 pacjentów (37%) w grupie PEMBR+PP oraz u 35 z 63 pacjentów (56%) w grupie PP (spośród 35 pacjentów z grupy PP 26 (74%) otrzymało immunoterapię jako drugą linię leczenia). Jest to o 30 zgonów więcej niż odnotowano dla pierwszej daty odcięcia (08.08.2016 r.): 9 kolejnych zgonów w grupie PEMBR+PP oraz 21 kolejnych zgonów w grupie PP. Wartość HR dla przeżycia całkowitego w 23,9 miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 0,56 [95%CI: 0,32; 0,95]; p=0,0105. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie PEMBR+PP (no [95%CI: 24,5; no]), a w grupie PP wyniosła 21,2 miesiąca [95%CI: 14,9; no].

Progresja choroby została odnotowana u 56 osób: u 23 z 60 pacjentów (38%) w grupie PEMBR+PP oraz u 33 z 63 pacjentów (52%) w grupie PP. Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (HR=0,53 [95%CI: 0,31; 0,91]; p=0,010).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,0 miesiący [95%CI: 8,3; no] w grupie PEMBR+PP oraz 8,9 miesiący [95%CI: 4,4; 10,3] w grupie PP. Szacowany 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 77% [95%CI: 64; 86] w grupie PEMBR+PP oraz 63% [95%CI: 49; 74] w grupie PP.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r., mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca), progresja choroby bądź zgon wystąpiły u 28 z 60 pacjentów (47%) w grupie PEMBR+PP oraz u 43 z 63 pacjentów (68%) w grupie PP – HR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,86], p=0,0049. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 24,0 miesiące w grupie PEMBR+PP oraz 9,3 miesiący w grupie PP.

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) obiektywną odpowiedź na leczenie osiągnęło 33 z 60 pacjentów (55% [95%CI: 42; 68]) z grupy PEMBR+PP w porównaniu do 18 z 63 pacjentów (29% [95%CI: 18; 41]) z grupy PP. Stosowanie PEMBR+PP wpływało istotnie na zwiększenie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu do stosowania samej PP – oszacowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami wyniosła 26% [95%CI: 9; 42]; p=0,0016.

W podziale na ekspresję PD-L1, obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano:

- PD-L1 <1%: u 12 z 21 pacjentów (57%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 3 z 23 pacjentów (13%) w grupie PP,
- PD-1L 1-49%: u 5 z 19 pacjentów (26%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 9 z 23 pacjentów (13%) w grupie PP,
- PD-1L ≥50%: u 16 z 20 pacjentów (80%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 6 z 17 pacjentów (35%) w grupie PP.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

U 2 z 60 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP oraz u 11 z 63 pacjentów (17%) w grupie PP najlepszą osiągniętą obiektywną odpowiedzią na leczenie była progresja choroby.

Ogólnie, u 55 z 60 osób (98%) w grupie PEMBR+PP oraz u 45 z 55 osób (82%) w grupie PP, którzy mieli ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną przez niezależny zespół zamaskowany co do interwencji jaką przyjmował oceniany pacjent, odnotowano zmniejszenie się mierzonych zmian. Mediana zmiany wyniosła -44% [IQR: -62; -27] w grupie PEMBR+PP oraz -28% [IQR: -50; -10] w grupie PP.

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: 01.12.2017 r., mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca) odnotowano dwa kolejne przypadki uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: po 1 osobie z grupy PEMBR+PP i PP. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł dla dłuższego okresu obserwacji 56,7% w grupie PEMBR+PP oraz 30,2% w grupie PP - oszacowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami wyniosła 26,4% [95%CI: 8,9; 42,4], p=0,0016.

Dodatkowo, u 2 pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz u 1 pacjenta w grupie PP odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie – w pierwszej analizie (data odcięcia: 08.08.2016 r., mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) pacjenci Ci mieli częściową obiektywną odpowiedź na leczenie.

### Skuteczność praktyczna

#### *Afzal 2018*

W grupie leczonej PEMBRO w skojarzeniu z CRB+PMX w porównaniu do CRB+PMX wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto z treści publikacji *Afzal 2018* wynika, że w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem obserwowane znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z progresją choroby (23,5% vs 83,8%, p<0,001).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi była krótsza w grupie PEMBRO+CRB+PMX w porównaniu z CRB+PMX. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

W grupie PEMBR+CRB+PMX w porównaniu z CRB+PMX wykazano znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią, a także z kontrolą choroby.

Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

### Bezpieczeństwo

#### *BADANIE KEYNOTE-189*

Z treści publikacji *Gadgeel 2020* wynika, że 8 pacjentów (2%) zmarło w grupie PEMBR+PP oraz 2 pacjentów (2%) w grupie PP. AE bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u 99,8% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz

u 99% w grupie PP. Natomiast AE o stopniu nasilenia 3-5 w grupie PEMBR+PP wystąpiły u 71,9 % pacjentów a w grupie PP u 66,8% pacjentów.

### **BADANIE KEYNOTE-021G**

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące):

- 10 pacjentów z grupy PEMBR+PP (16,9%) oraz 8 pacjentów z grupy PP (12,9%) doświadczyło przerwania leczenia jakiegokolwiek z przyjmowanych leków w związku z zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem,
- nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem,
- 55 z 59 pacjentów (93,2%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 57 z 62 pacjentów (91,9%) w grupie PP doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia wystąpiły u 24 pacjentów (40,7%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 17 pacjentów (27,4%) w grupie PP.

### **WYNIKI BADANIA WTÓRNEGO - Frederickson 2019**

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawione w publikacji *Frederickson 2019* wskazują, że leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było istotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego od: wszystkich schematów chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (wyniki HR wahające się od 0,42 do 0,61), wszystkich schematów składających się z chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny z bewacyzumabem (HR wahające się od 0,44 do 0,53) oraz obu rozpatrywanych schematach terapii trójlekowej zawierającej atezolizumab (HR wahające się od 0,56 do 0,62). Leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było nieistotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do wszystkich czterech rozpatrywanych schematów zawierających atezolizumab (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 1,01]).

Spośród porównywanych schematów, schemat pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego (95,6%). Dla pozostałych schematów leczenia prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego wynosiło <1%, z wyjątkiem schematu czterolekowego zawierającego atezolizumab (paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny), dla którego prawdopodobieństwo to wyniosło 2,6%.

Leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było lepsze w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do wszystkich rozpatrywanych opcji leczenia. Wyniki osiągnęły istotność statystyczną dla wszystkich porównań z wyjątkiem schematów: pemetreksed+bewacyzumab+związek platyny (HR=0,61 [95%CI: 0,36; 1,01]), pemetreksed+atezolizumab+związek platyny (HR=0,69 [95%CI: 0,42; 1,14]) oraz paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny (HR=0,85 [95%CI: 0,47; 1,48]).

Spośród porównywanych schematów prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 67,3% dla schematu pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny oraz 24,1% dla schematu czterolekowego zawierającego atezolizumab (paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny). Dla pozostałych schematów prawdopodobieństwo to było <5%.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert kliniczny prof. Maciej Krzakowski, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „trudną do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby i zasięgu zmian nowotworowych. Wniosek nie zawiera również informacji na temat chorób współistniejących, które mogłyby stanowić przeciwwskazania do zastosowania immunochemioterapii. Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłącznej immunoterapii lub chemioterapii”.

Ekspert kliniczny dr n. med. Michał Wiśniewski, ankietowany przez Agencję wskazał, że „korzyści ze stosowania pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią dotyczą wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi w porównaniu do leczenia wyłączną chemioterapią



(...). Ryzyko stosowania technologii lekowej oceniono w badaniu KEYNOTE-189 poprzez ryzyko stosowania działań niepożądanych. (...) Częstość działań niepożądanych związanych z immunoterapią w badaniu KEYNOTE-189 w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem z chemioterapią wyniosła ogółem 26,4%, z czego 10,9% było zdarzeniami w stopniu ciężkim (st. 3-5) w porównaniu do 12,9% i 4,5% odpowiednio w grupie chorych leczonych chemioterapią z placebo. Działania niepożądane związane z immunoterapią doprowadziły do 3 zgonów w powyższym badaniu, przyczyną wszystkich 3 zgonów było zapalenie płuc po immunoterapii. Działania niepożądane u chorych leczonych immunoterapią przeciwciałami anti-PLD/L1 w stopniu 3-5 pojawiają się u 7-26% chorych, a odsetek powikłań śmiertelnych wynosi 0,038-0,36%”.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, aktualny stan refundacyjny w Polsce oraz opis pacjenta przekazany z wnioskiem (pierwsza linia leczenia zaawansowanego w stadium IV gruczolowego raka płuca; pacjent dorosły bez mutacji w genie EGFR ani rearanżacji w genie ALK; brak wcześniejszego leczenia) można stwierdzić, że komparatorem dla ocenianej technologii są technologie refundowane (m.in. chemioterapia dwulekowa oparta na pemetreksedzie ze związkiem zawierającym platynę), co w przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Nie zidentyfikowano nier refundowanego komparatora dla ocenianej technologii.

### **Konkurencyjność cenowa**

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda wyniesie [REDACTED]. Na podstawie zlecenia MZ analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe, która wynosi [REDACTED].

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDACTED]. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, tj. 135 196,24 zł brutto.

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (KK w dz. onkologii klinicznej), ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3400 chorych.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 3400 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDACTED].

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 01 czerwca 2020 r. znak PLD.4530.662.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 01.06.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Keytruda (pembrolizumab)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: **gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- Pacjent z rozpoznaniem zaawansowanego w st. IV gruczołowego raka płuc z rozsiewem do opłucnej i kości;
- Nie stwierdzono mutacji aktywujących genu EGFR ani rearanżacji w genie ALK, ekspresja PD-L1 poniżej 50%;
- Stan ogólny bardzo dobry, niski tumour-load, bez przeciwwskazań do leczenia lekami immunokompetentnymi;
- Zakwalifikowany do radioterapii paliatywnej;
- Przebieg leczenia: Pacjent nieleczony.

Aktualnie lek Keytruda (pembrolizumab) finansowany jest w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Poniżej wymieniono kryteria kwalifikacji (muszą być spełnione łącznie).

**Kryteriami kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) - pembrolizumab (ekspresja PDL1  $\geq$  50%).**

- Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy);
- Obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;
- Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
- Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- Wiek powyżej 18. roku życia;
- Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:

- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- Nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Dodatkowo, w 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane (AWA nr: OT.4331.34.2019) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Kryteria kwalifikacji do ocenianego w AWA nr OT.4331.34.2019 programu lekowego (muszą być spełnione łącznie):

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne (cytoblok) NDRP o typie niepłaskonabłonkowym;
- określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) lub przy użyciu przeciwciała DAKO 22C3, lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących poziomów: -  $\geq 50\%$  - 1-49% -  $<1\%$
- niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
- wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1;
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny wg aktualnej wersji systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- wiek powyżej 18. roku życia;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualnymi ChPL zawierających substancje: pembrolizumab, pemetreksed i pochodna platyny;
- czynność nerek umożliwiającą leczenie (klirens kreatyniny powyżej lub równe 50ml/min);
- czynność wątroby umożliwiającą leczenie: a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu i pochodnej platyny określonych w ChPL;
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne warunkowe, a warunkami/uwagami Rady m.in.: finansowanie wnioskowanej terapii w ramach istniejącego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w dwóch modułach: w pierwszym module – u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresach:  $\geq 50\%$

(jak dotychczas) oraz w drugim module – stosowanie leku Keytruda wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49% (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku)

Opinia Prezesa Agencji dla poziomu ekspresji PD-L1 <1% oraz 1-49% była pozytywna warunkowa (warunkiem było obniżenie ceny i pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka), natomiast dla poziomu PD-L1 ≥50% była negatywna (Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku Prezesa AOTMiT).

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

1. NDRP – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
2. drobnokomórkowego raka płuca – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
3. rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

[Źródło: AWA OT.4331.34.2019]

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat.

W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane. W prezentacji ASCO z 2015 r. wskazano, że ekspresja ta ogółem występuje w 72% komórek. Z kolei w publikacji McLaughlin 2016 odsetek ten oceniono na 25%.

Według dostępnych danych, mutacja genu EGFR występuje w około 17% gruczolakoraków, rearanżacja genu ALK występuje w 8% przypadków raka gruczolowego, natomiast ROS1 – w 6%. Dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych mutacji w niepłaskonabłonkowym NDRP ogółem są ograniczone.

**Tabela 1. Dane epidemiologiczne KRN za 2016 r. obejmujące pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 [KRN 2018]**

Płeć	Zachorowania		Zgony	
	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000	liczba bezwzględna	współczynnik standaryzowany per 100 000
mężczyźni	14 466	44,4	16 177	48,5
kobiety	7 730	19,1	7 635	17,7

W 2014 r. standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

[Źródło: AWA OT.4331.34.2019]

### Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

[Źródło: AWA OT.4331.34.2019]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 2. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego.**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	dr n. med. Michał Wiśniewski KW w dz. onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x
Uzasadnienie	„Wszystkie – wymienione wyżej – stany mogą być następstwem uogólnionego raka gruczołowego płuca.”	„Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet i mężczyzn oraz najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych chorobą nowotworową w Polsce. W przebiegu choroby zaawansowanego raka płuca może dochodzić do pojawienia się przerzutów do wielu narządów, powodujących uciążliwe dolegliwości, których skutkiem może być pojawienie się wszystkich powyższych następstw choroby nowotworowej (przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie, obniżenie jakości życia).”

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml
Wnioskowane wskazanie	Gruzołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. <b>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.</b> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq 50\%</math> w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leczenia gruczolowego rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia wykonano przeszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi
Populacja (P)	Gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.	-
Interwencja (I)	Keytruda (pembrolizumab).	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.	-
Komparator (C)	Dowolny.	-	Pomimo niezidentyfikowania nier refundowanego komparatora dla ocenianej interwencji w ramach kliniki postanowiono przedstawić wyniki badań porównujące wnioskowaną technologię z technologią alternatywną stanowiącą aktualne postępowanie w I linii leczenia pacjentów ze stanem klinicznym opisanym we wniosku (pemetreksed+związek platyny).
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.	-
Rodzaj badania (S)	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pełnotekstowe,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>	-

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- *Frederickson 2019* – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową,
- *Afzal 2018* – jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne;
- badanie KEYNOTE-189 (publikacje *Ghandi 2018*, *Garassino 2020* i *Gadgeel 2020*) – podwójnie zaślepione badanie RCT III fazy,
- badanie KEYNOTE-021G (publikacje *Langer 2016* i *Borghaei 2018*) – badanie RCT II fazy.



Tabela 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>KEYNOTE-189</b> – NCT02578680 (publikacje <i>Ghandi 2018, Garassino 2020 i Gadgeel 2020</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (126 ośrodków w 16 krajach),</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych,</li> <li>- typ hipotezy: <i>superiority</i>,</li> <li>- II A wg wytycznych HTA</li> <li>- mediana okresu obserwacji (publikacja <i>Gadgeel 2020</i>): 23,1 miesiąca [zakres: 18,6; 30,9] – (data <i>cutoff</i>: 21.09.2018 r.) dla OS, PFS, ORR i DOR,</li> <li>- mediana okresu obserwacji (publikacja <i>Garassino 2020</i>): 10,5 miesiąca [zakres: 0,2; 20,4] – (data <i>cutoff</i>: 08.11.2017 r) – dla jakości życia i bezpieczeństwa</li> <li>- interwencje:  <u>Grupa A:</u> PEMBR (200 mg) + CIS (75 mg/m2 pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m2) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMRB (200 mg) + PMX (500 mg/m2) co 3 tyg.;</li> <li><u>Grupa B:</u> PLC + CIS (75 mg/m2 pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m2) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PLC + PMX (500 mg/m2) co 3 tyg.</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano m.in. przez 35 cykle (dla PEMBR lub PLC), do radiologicznej progresji, nieakceptowanych działań niepożądanych, decyzji badacza lub wycofania zgody przez pacjenta.</p> <p>Wszyscy pacjenci stosujący PMX otrzymywali premedykację kwasem foliowym, witaminą B12 oraz GKS zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- potwierdzony patologicznie przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP w IV stadium z <math>\geq 1</math> mierzalną zmianą wg kryteriów oceny RECIST 1.1;</li> <li>- brak mutacji EGFR lub ALK warunkujących wrażliwość (ang. <i>sensitizing</i>),</li> <li>- brak uprzedniego leczenia systemowego przerzutowego NDRP,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-1,</li> <li>- dostarczenie materiału biologicznego ze zmiany nowotworowej do oznaczenia statusu PD-L1.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zapaleniem płuc lub przebyłym w przeszłości niezakaźnym zapaleniem płuc wymagającym leczenia steroidami</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Łącznie 616 pacjentów  Grupa A – 410 pacjentów (w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 1\%</math> u 31%,</li> <li>• <math>\geq 1\%</math> u 63,4 % ,</li> <li>• 1-49% u 31,2%,</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> u 32,2%,</li> <li>• nie można ocenić u 5,6% pacjentów),</li> </ul> <p>Grupa B – 206 pacjentów (w tym komórki z ekspresją PD-L1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 1\%</math> u 30,6%,</li> <li>• <math>\geq 1\%</math> u 62,1%,</li> <li>• 1-49% u 28,2%,</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> u 34,0%,</li> <li>• nie można ocenić u 7,3% pacjentów).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 60 os. (odsetek pacjentów z określonym poziomem komórek z ekspresją PD-L1: <math>&lt; 1\%</math> u 35% pacjentów oraz 1-49% u 32% pacjentów, natomiast <math>\geq 50\%</math> u 33% pacjentów)</p> <p>Grupa B: 63 os. (odsetek pacjentów z określonym poziomem komórek z ekspresją PD-L1: <math>&lt; 1\%</math> u 37%</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS,</li> <li>- PFS.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na obiektywną leczenie (ORR) i jej trwanie (DOR),</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- użyteczność,</li> <li>- bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
<p><b>KEYNOTE-021G</b> (<i>Langer 2016, Borghaei 2018</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych,</li> <li>• międzynarodowe (USA i Tajwan), wieloośrodkowe,</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gr. A: PEMBR (200 mg) + CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) iv. przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMBR (przez 24 miesiące) + PMX w terapii podtrzymującej,</li> <li>✓ gr. B: CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m<sup>2</sup>) przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PMX w terapii podtrzymującej.</li> </ul> </li> <li>• mediana okresu obserwacji: 10,6 [IQR: 8,2; 13,3] miesiąca (data odcięcia: 08.08.2016 r.) oraz 23,9 [zakres: 0,8; 35,1] miesiąca (data odcięcia: 01.12.2017 r.),</li> </ul> <p>typ hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• potwierdzony histologicznie lub cytologicznie niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB lub IV z <math>\geq 1</math> mierzalną zmianą wg kryteriów RECIST1.1,</li> <li>• brak obecności mutacji EGFR oraz translokacji ALK,</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia systemowego przerzutowego NDRP,</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0-1,</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesięcy,</li> <li>• możliwość oznaczenia statusu PD-L1.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 60 os. (odsetek pacjentów z określonym poziomem komórek z ekspresją PD-L1: <math>&lt; 1\%</math> u 35% pacjentów oraz 1-49% u 32% pacjentów, natomiast <math>\geq 50\%</math> u 33% pacjentów)</p> <p>Grupa B: 63 os. (odsetek pacjentów z określonym poziomem komórek z ekspresją PD-L1: <math>&lt; 1\%</math> u 37%</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of objective response</i>, DOR),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>• bezpieczeństwo,</li> <li>• korelacja między ekspresją PD-L1, a aktywnością przeciwnowotworową.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		pacjentów oraz 1-49% u 37% pacjentów, natomiast $\geq 50\%$ u 27% pacjentów)	
<b>Afzal 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoosódkowe,</li> <li>• retrospektywne,</li> <li>• obserwacyjne</li> <li>• kohortowe,</li> <li>• mediana okresu obserwacji: 4,99-12-85 miesiąca w zależności od zastosowanego leczenia (data odcięcia: 31.12.2017 r.)</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gr. A – CRB+PMX a następnie terapia podtrzymująca PMX (u 43% pacjentów)</li> <li>✓ gr. B – CRB+PMX+PEMBR a następnie terapia podtrzymująca PEMBR+PMX (u 41% pacjentów)</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci powyżej 18 r.ż. Ze zdiagnozowanym niepłaskonabłonkowym NDRP w stadium zaawansowanym (IIIA-B lub IV);</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci poniżej 18 r.ż.,</li> <li>• pacjenci wcześniej leczeni</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Łączna liczba pacjentów: 54 pacjentów</p> <p>Grupa A – 37 pacjentów (w tym komórki z ekspresją PD-L1: <math>&lt;1\%</math> u 9/17 pacjentów, <math>1-50\%</math> u 4/17 pacjentów, <math>&gt;50\%</math> u 4/17 pacjentów)</p> <p>Grupa B – 17 pacjentów (w tym komórki z ekspresją PD-L1: <math>&lt;1\%</math> u 4/11 pacjentów, <math>1-50\%</math> u 5/11 pacjentów, <math>&gt;50\%</math> u 2/11 pacjentów).</p>	Najlepsza odpowiedź radiologiczna (w tym, odpowiedź całkowita (CR), progresywna choroba (PD), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD)), ORR i DCR wg RACIST V 1.1
Skróty: CIS – cisplatyna; CRB – karboplatyna; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PEMBR – pembrolizumab; PLC – placebo; PMX – pemetrexed			

Włączone do przeglądu badania pierwotne charakteryzowały się następującymi ograniczeniami:

- badanie KEYNOTE-189:
  - ✓ pacjenci, którzy nie mogli być ocenieni ze względu na PD-L1, byli włączani w podgrupę pacjentów z  $<1\%$  (byli oni wyłączeni z analizy efektywności wykonywanej według PD-L1),
  - ✓ ocena odpowiedzi nie była możliwa u wszystkich pacjentów. 2,4% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 3,9% w grupie komparatora nie oceniono wg kryteriów RECIST wersja 1.1., a kolejnych 4,1% vs 8,3% nie miało oceny z powodu śmierci, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego,
  - ✓ *cross-over* oraz stosowane kolejne linie leczenia w badaniu mogą zaburzyć dalsze wyniki dotyczące przeżycia,
- badanie KEYNOTE-021G:
  - ✓ do badania włączono pacjentów również z innym nowotworem niż gruczolowy rak płuca – 3% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 11% pacjentów w grupie PP miało niepłaskonabłonkowego raka nie drobnokomórkowego nieokreślonego i dodatkowo 2% pacjentów w grupie PP miało raka płuca z dużych komórek,
  - ✓ do badania włączono pacjentów również z innym stadium zaawansowania nowotworu niż stadium IV – 2% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 3% pacjentów w grupie PP miało stopień zaawansowania nowotworu IIIB i dodatkowo 2% pacjentów w grupie PP miało stopień zaawansowania nowotworu IIIA,
  - ✓ wcześniejszą terapię systemową (neo)adjuwantową otrzymywało 7% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 8% pacjentów w grupie PP,
- badanie Afzal 2018:
  - ✓ nie wykluczano pacjentów z historią wcześniejszej chemioterapii lub innym nowotworem co jest niezgodne z wnioskiem (pacjent wcześniej nieleczony),
  - ✓ ocenę PD-L1 wykonano u ok 52% pacjentów z powodu braku dostępnych, odpowiednich tkanek,
  - ✓ u pacjentów leczonych PEMBR+CBR+PMX w porównaniu z grupą komparatora obserwowano mniejszy odsetek pacjentów z PD-L1 $>50\%$  (18% vs 24%),
  - ✓ obserwowano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami w charakterystykach wejściowych pacjentów,

- ✓ w ocenianej grupie obserwowano wyższy odsetek mężczyzn (65% vs 35%, p=0,042) oraz niższy odsetek pacjentów, którzy zmarli (18% vs 51%, p=0,03), którzy rozpoczęli nowe terapie po progresji (0% vs 49%, p=<0,001) i którzy mieli stereotaktyczną radiooperację z powodu przerzutów do mózgu (17% vs 83%, p=0,013) w porównaniu z komparatorem,
- ✓ mała liczba uczestników (N=54) oraz krótkie okresy obserwacji, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami (mediana 12,85 vs 4,99 miesięcy, p<0,001).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **BADANIA PIERWOTNE** **SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA**

##### ❖ **BADANIE KEYNOTE-189**

#### **Przeżycie całkowite (OS)**

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

W badaniu KEYNOTE-189 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na TPS między grupą PEMBR+PP w porównaniu PP zaobserwowano większe wydłużenie przeżycia całkowitego. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Poniżej przedstawiano szczegółowe wyniki.

**Tabela 6. Wyniki dotyczące OS wg kryteriów RECIST wersja 1.1 - badanie KEYNOTE-189 (publikacja Gadgeel 2020).**

Badanie		PEMBR+PP				PP				PEMBR+PP vs. PP
		Zgony n/N (%)	mediana [95%CI]	odsetek 12 mies. OS	odsetek 24 mies. OS	Zgony n/N (%)	mediana [95%CI]	odsetek 12 mies. OS	odsetek 24 mies. OS	HR [95%CI]
KN-189	Populacja całkowita	213/410 (52,0)	22,0 m-ce [19,5; 25,2]	70,0 %	45,5%	144/206 (69,9)	10,7 m-ca [8,7; 3,6]	48,1 %	29,9%	0,56 [0,45; 0,70]
	TPS <1%	75/127 (59,1)	17,2 m-ca [19,8; 22,8]	63,4%	38,5%	51/63 (81,0)	10,2 m-ca [7,0; 13,5]	47,6%	15,5%	0,52 [0,36; 0,74]
	TPS 1-49%	67/128 (52,3)	21,8 m-ca [17,7; 25,9]	71,7%	44,3%	40/58 (69,0)	12,1 m-ca [8,7; 19,4]	50,0%	33,0%	0,62 [0,42; 0,92]
	TPS ≥50%	58/132 (43,9)	NO [20,4; NO]	73,3%	51,9%	42/70 (60,0)	10,1 m-ca [7,5; NO]	48,6%	39,4%	0,59 [0,39; 0,88]

Skróty: KN – KEYNOTE; NO – nie osiągnięto; PEMBR – pembrolizumab; PP – chemioterapia oparta na pemetredzie i pochodnych platyny; TPS - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1

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

Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego postępu choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W badaniu KEYNOTE-189 zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów ze względu na TPS między grupą PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP zaobserwowano większe wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 7. Wyniki dotyczące PFS wg kryteriów RECIST wersja 1.1 - badanie KEYNOTE-189 (publikacja Gadgeel 2020).**

Badanie		PEMBR+PP				PP				PEMBR+PP vs. PP
		Zgon lub PD n/N (%)	mediana [95%CI]	odsetek 12 mies. PFS	odsetek 24 mies. PFS	Zgon lub PD n/N (%)	mediana [95%CI]	odsetek 12 mies. PFS	odsetek 24 mies. PFS	HR [95%CI]
KN-189	Populacja całkowita	304/410 (74,1)	9,0 m-ca [8,1; 9,9]	38,8%	20,5%	190/206 (92,2)	4,9 m-ca [4,7; 5,5]	16,8%	1,5%	0,48 [0,40; 0,58]

	<b>TPS &lt;1%</b>	107/127 (84,3)	6,2 m-ca [4,9; 8,1]	25,4%	9,2%	60/63 (95,2)	5,1 m-ca [4,5; 6,8]	15,5%	0%	0,64 [0,47; 0,89]
	<b>TPS 1-49%</b>	95/128 (74,2)	9,2 m-ca [7,8; 13,1]	42,9%	19,0%	52/58 (89,7)	4,9 m-ca [4,7; 6,9]	17,7%	3,3%	0,51 [0,36; 0,73]
	<b>TPS ≥50%</b>	84/132 (63,6)	11,1 m-ca [9,1; 14,4]	47,7%	32,6%	63/70 (90,0)	4,8 m-ca [3,1; 6,2]	16,5%	0%	0,36 [0,26; 0,51]

Skróty: KN – KEYNOTE; NO – nie osiągnięto; PEMBR – pembrolizumab; PP – chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny; TPS - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1

### Odpowiedź na leczenie

W badaniu KEYNOTE-189 potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie była większa w grupie PEMBR+PP (u 48% pacjentów) w porównaniu do grupy PP (u 19,4% pacjentów). Również odsetki całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie w populacji całkowitej były wyższe w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (odpowiednio CR = 1% vs 0,5%; PR = 47,1% vs. 18,9%). Natomiast odsetek stabilizacji choroby i choroby progresywnej był niższy w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (odpowiednio, SD = 36,6% vs. 51,0%, PD = 9,0% vs. 17,5%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była wyższa w grupie PEMBR+PP (12,4 m-ca) w porównaniu do grupy PP (7,1 m-ca).

Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 8. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie - badanie KEYNOTE-189 (publikacja *Gadgeel 2020*).**

Punkt końcowy	Populacja całkowita		TPS≥50%, n=202 <sup>a</sup>		TPS 1%-49%, n=186 <sup>a</sup>		TPS < 1%, n=190 <sup>a</sup>		
	PEMBR+PP, n=410	PP, n=206	PEMBR+PP, n=132	PP, n=70	PEMBR+PP, n=128	PP, n=58	PEMBR+PP, n=127	PP, n=63	
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR (%)	4 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,8)	0	3 (2,3)	1 (1,7)	0	0
	PR (%)	193 (47,1)	39 (18,9)	81 (61,4)	17 (24,3)	60 (46,9)	11 (19,0)	41 (32,3)	9 (14,3)
	SD <sup>b</sup> (%)	150 (36,6)	105 (51,0)	33 (25,0)	29 (41,4)	47 (36,7)	33 (56,9)	59 (46,5)	36 (57,1)
	PD (%)	37 (9,0)	36 (17,5)	6 (4,5)	16 (22,9)	15 (11,7)	7 (12,1)	15 (11,8)	9 (14,3)
	Nie do oceny (%)	12 (2,9)	8 (3,9)	5 (3,8)	1 (1,4)	0	2 (3,4)	7 (5,5)	4 (6,3)
	Bez oceny (%)	14 (3,4)	17 (8,3)	6 (4,5)	7 (10,0)	3 (2,3)	4 (6,9)	5 (3,9)	5 (7,9)
ORR, %, [95%CI]	48,0 [43,1; 53,0]	19,4 [14,2; 25,5]	62,1 (53,3; 70,4]	24,3 [14,8; 36,0]	49,2 [40,3; 58,2]	20,7 [11,2; 33,4]	32,3 [24,3; 41,2]	14,3 [6,7; 25,4]	
mediana miesiące DOR, (zakres) <sup>c</sup>	12,4 (1,1+; 29,0+)	7,1 (2,4; 22,0+)	15,1 (1,2+; 26,8+)	7,1 (3,4;19,4)	12,9 (2,1+; 29,0+)	7,6 (2,4; 22,0+)	10,8 (1,1+; 22,6)	7,8 (4,1; 18,1+)	
DOR≥ 12 m-ca <sup>c</sup> (%)	90 (52,3)	8 (26,9)	40 (56,5)	4 (30,1)	28 (52,2)	2 (31,3)	17 (45,9)	2 (26,7)	

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie; DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnej; PEMBR – pembrolizumab; PD – choroba progresywna; PP – chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; SD – stabilizacja choroby; TPS - odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1

+ – brak postępującej choroby do czasu ostatniej oceny  
<sup>a</sup> – Nie obejmuje 38 pacjentów, u których nie można było ocenić ekspresji PD-L1  
<sup>b</sup> – Stabilizacja choroby obejmuje zarówno chorobę stabilną, jak i niekompletną odpowiedź/ chorobę nieprogresywną.  
<sup>c</sup> – estymator Kaplana-Meiera

### Jakość życia

Publikacja *Garassino 2020* przedstawia wyniki dotyczące jakości życia ocenianej w badaniu KEYNOTE-189.

Jakość życia została oceniona za pomocą QLQ-C30 GHS/QOL scale oraz czasu do pogorszenia (zdefiniowanego jako czas do pierwszego wyłączenia ≥10-punktowego wzrostu w stosunku do wyniku podstawowego, potwierdzonego drugim wzrostem o ≥ 10 punktów od wartości wyjściowej).

Kwestionariusz QLQ-C30 służy do sumarycznego badania poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym. [Źródło: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/220087/PDF/index.pdf> (dostęp: 17.06.2020 r.)]

Kluczowym punktem końcowym oceniającym jakość życia była średnia zmiana od wartości początkowej do 21 tygodnia leczenia w skali Q:Q-C30 GHS/QOL oraz czas do pogorszenia w złożonym punkcie końcowym

(kaszel (kwestionariusz QLQ-LC13, pytanie 1), bólu w klatce piersiowej (kwestionariusz QLQ-LC13, pytanie 10), duszności (kwestionariusz (QLQ-C30, pytanie 8)).

Wspomagające punkty końcowe obejmowały zmianę średniej wyniku w stosunku do wartości początkowej oraz odsetki pacjentów: z poprawą stanu (poprawa o  $\geq 10$  punktów), którzy pozostali stabilni lub ich stan się pogorszył (pogorszenie o  $\geq 10$  punktów) od wartości wyjściowej do 12 i 21 tygodnia.

#### Średnia zmiana od wartości początkowej do 21 tygodnia leczenia

Wyjściowe średnie wyniki GHS/QOL były podobne w obu badanych grupach.

W stosunku do wartości wyjściowych wyniki w 12. tygodniu leczenia jakość życia w grupie PEMBR+PP poprawiła się o 1,0 pkt. w porównaniu do grupy PP, w której jakość życia spadła o 2,6 pkt. Średnia zmiana między badanymi grupami wynosiła 3,6 pkt i była istotna statystycznie  $p=0,053$ .

W 21 tygodniu leczenia jakość życia w grupie PEMBR+PP wzrosła o 1,3 pkt natomiast w grupie PP spadła o 4 pkt. Średnia zmiana między badanymi grupami wyniosła 5,3 pkt i była istotna statystycznie,  $p=0,014$ .

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 9. Wyniki dla jakości życia - badanie KEYNOTE-189 (publikacja Garassino 2020).**

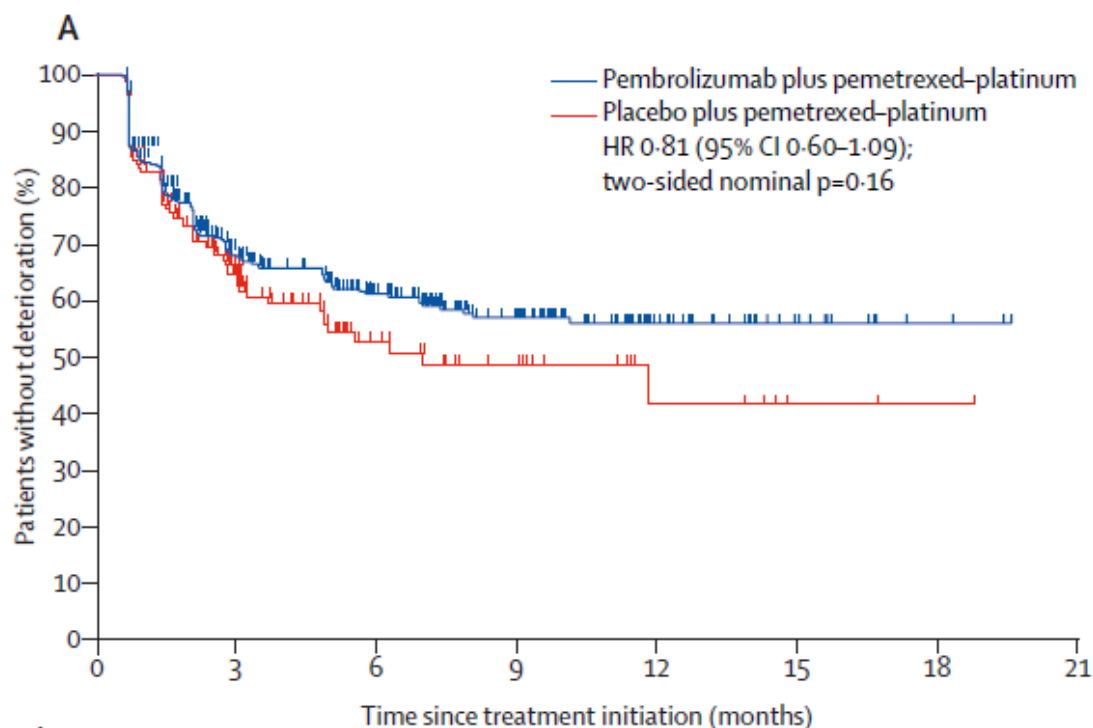
Punkt końcowy	PEMBR+PP (n=402)	PP (n=200)	PEMBR+PP vs. PP [95%CI]
<b>Dane wyjściowe</b>			
Wypełniony kwestionariusz, n	359	180	-
Średni wyn k, n, (SD)	62,0 (21,3)	60,6 (21,4)	-
<b>12. tydz.</b>			
Wypełniony kwestionariusz, n	319	150	-
Średni wyn k, n, (SD)	63,8 (21,5)	61,1 (20,8)	-
Zmiana od wartości wyjściowej	Uwzględniono w analizie, n Średni wynik najmniejszych kwadratów [95%CI]	402 200	- -
	<b>1,0 [-1,3; 3,2]</b>	<b>-2,6 [-5,8; 0,5]</b>	<b>3,6 [-0,1; 7,2], p=0,053*</b>
<b>21. tydz.</b>			
Wypełniony kwestionariusz, n	248	91	-
Średni wyn k, n, (SD)	67,0 (19,4)	62,6 (24,1)	-
Zmiana od wartości wyjściowej	Uwzględniono w analizie, n Średni wyn k najmniejszych kwadratów [95%CI]	402 200	- -
	<b>1,3 [-1,2; 3,6]</b>	<b>-4,0 [-7,7; -0,3]</b>	<b>5,3 [1,1; 9,5], p=0,014*</b>
Skróty: QLQ-C30 - European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; PEMBR – pembrolizumab; PP – chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny			
* wartości p są dwustronne i nominalne			

#### Czas do pogorszenia

Mediana czasu do pogorszenia kaszlu, bólu w klatce piersiowej lub duszności w grupie PEMBR+PP nie została osiągnięta (95%CI: 10,2 m-ca; NO) w porównaniu do grupy PP 7,0 m-cy (95%CI: 4,8; NO); HR= 0,81 [95%CI: 0,60; 1,09],  $p=0,16$ . Krzywe Kaplana-Meiera zaczęły się rozdzielać po 3 miesiącach obserwacji.

Pogorszenie w kompozytowym punkcie końcowym (kaszel, ból w klatce lub duszności) wystąpiło u 32% pacjentów w grupie PEMBR+PP i u 33% w grupie PP.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



	Number at risk (number censored)*							
Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum	402 (0)	189 (109)	128 (153)	72 (202)	32 (241)	11 (262)	3 (270)	0 (273)
Placebo plus pemetrexed-platinum	200 (0)	68 (79)	29 (108)	17 (118)	6 (128)	2 (132)	1 (133)	0 (134)

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera czasu do pogorszenia się w kopozytowym punkcie końcowym kaszlu, bólu w klatce piersiowej lub duszności - badanie KEYNOTE-189 (publikacja *Garassino 2020*)

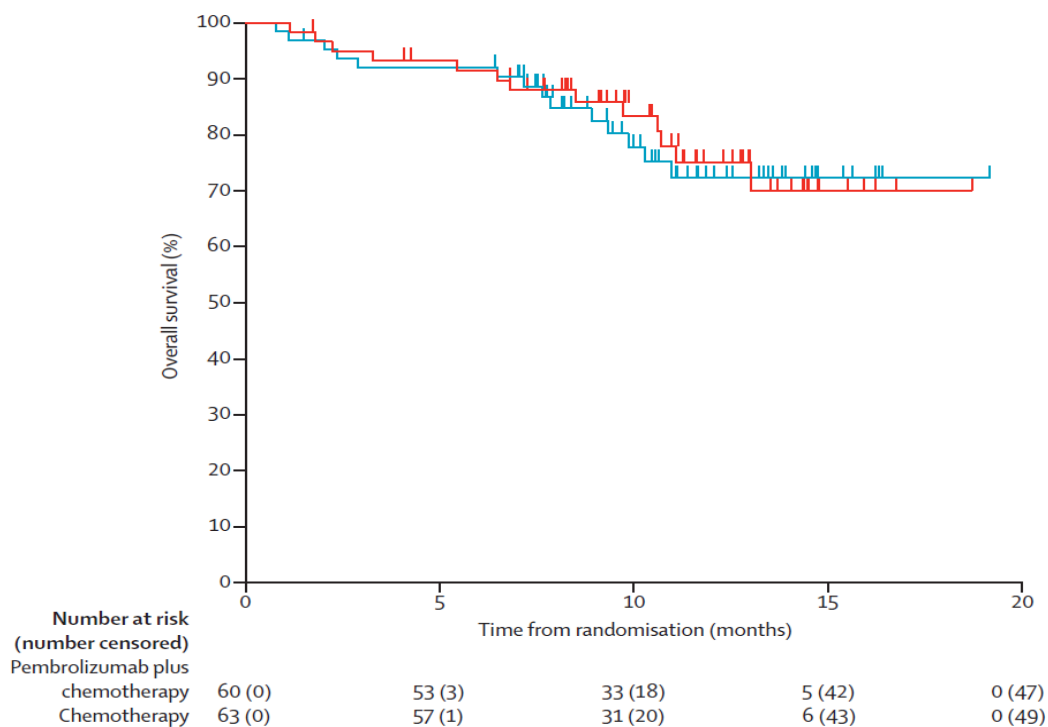
#### ❖ BADANIE KEYNOTE-021G

##### Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*)

W momencie pierwszego odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,6 miesiąca), nie żyło 27 pacjentów: 13 z 60 pacjentów (22%) w grupie PEMBR+PP oraz 14 z 63 pacjentów (22%) w grupie PP. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,90 [95%CI: 0,42; 1,91]; p=0,39).

Szacowany 6-miesięczny odsetek przeżyć wyniósł 92% w obu grupach [95%CI dla grupy PEMBR+PP: 81; 96; natomiast 95%CI dla grupy PP: 82; 97].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

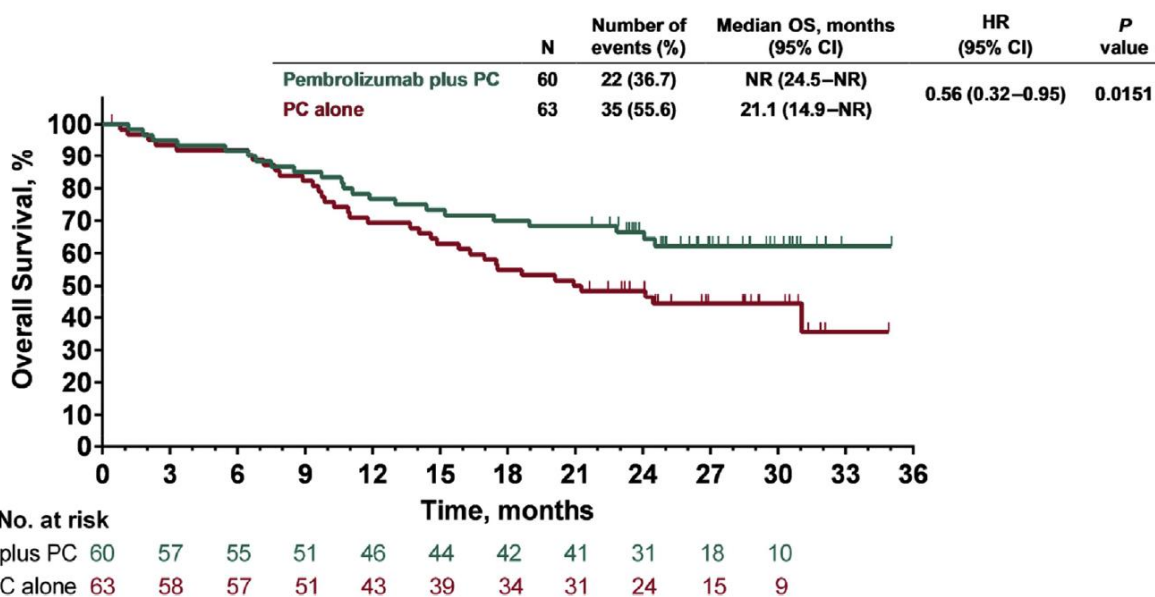


**Rycina 2. Oszacowanie Kaplan-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (dane z publikacji przedstawiającej wyniki dla krótszego okresu obserwacji)**

Dla drugiej daty odcięcia jaką jest 01.12.2017 r. (mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca) odnotowano zgon u 22 z 60 pacjentów (37%) w grupie PEMBR+PP oraz u 35 z 63 pacjentów (56%) w grupie PP (spośród 35 pacjentów z grupy PP 26 (74%) otrzymało immunoterapię jako drugą linię leczenia). Jest to o 30 zgonów więcej niż odnotowano dla pierwszej daty odcięcia (08.08.2016 r.): 9 kolejnych zgonów w grupie PEMBR+PP oraz 21 kolejnych zgonów w grupie PP. Wartość HR dla przeżycia całkowitego w 23,9 miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 0,56 [95%CI: 0,32; 0,95]; p=0,0105. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie PEMBR+PP (no [95%CI: 24,5; no]), a w grupie PP wyniosła 21,2 miesiąca [95%CI: 14,9; no].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

**B**



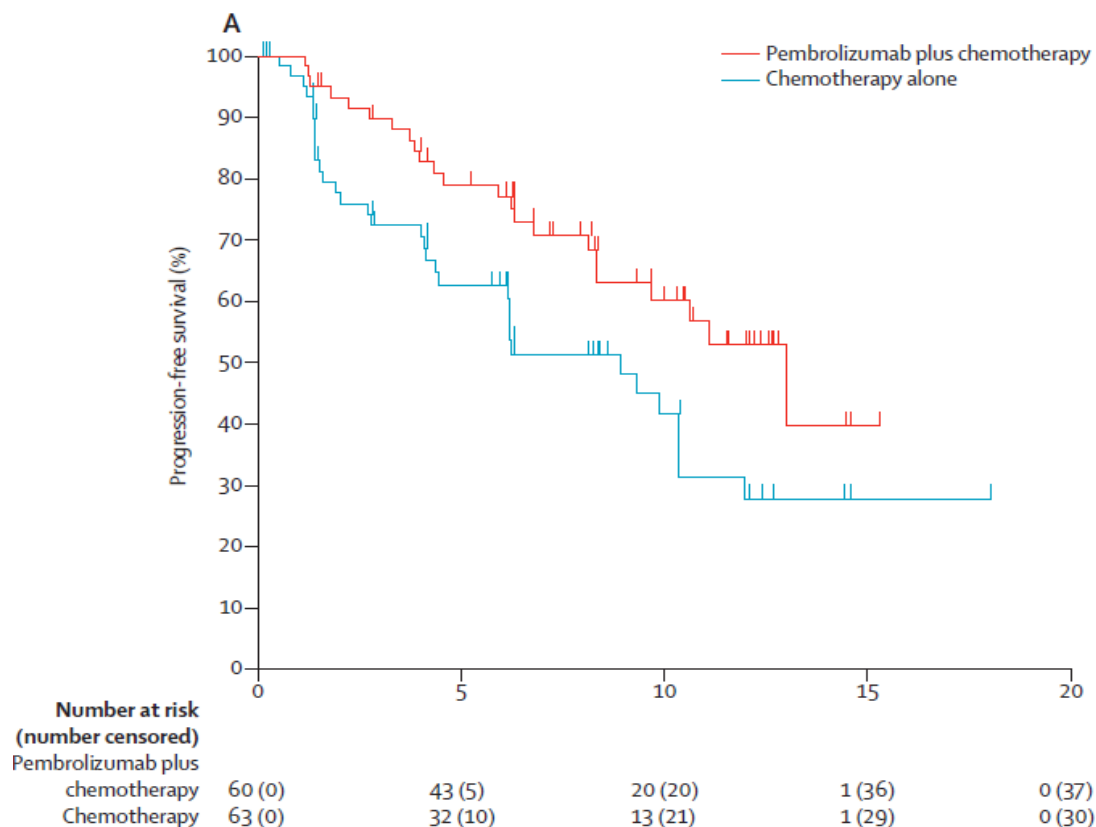
**Rycina 3. Oszacowanie Kaplan-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (dane z publikacji przedstawiającej wyniki dla dłuższego okresu obserwacji)**

### Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*)

Progresja choroby została odnotowana u 56 osób: u 23 z 60 pacjentów (38%) w grupie PEMBR+PP oraz u 33 z 63 pacjentów (52%) w grupie PP. Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (HR=0,53 [95%CI: 0,31; 0,91]; p=0,010).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,0 miesięcy [95%CI: 8,3; no] w grupie PEMBR+PP oraz 8,9 miesięcy [95%CI: 4,4; 10,3] w grupie PP. Szacowany 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 77% [95%CI: 64; 86] w grupie PEMBR+PP oraz 63% [95%CI: 49; 74] w grupie PP.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.

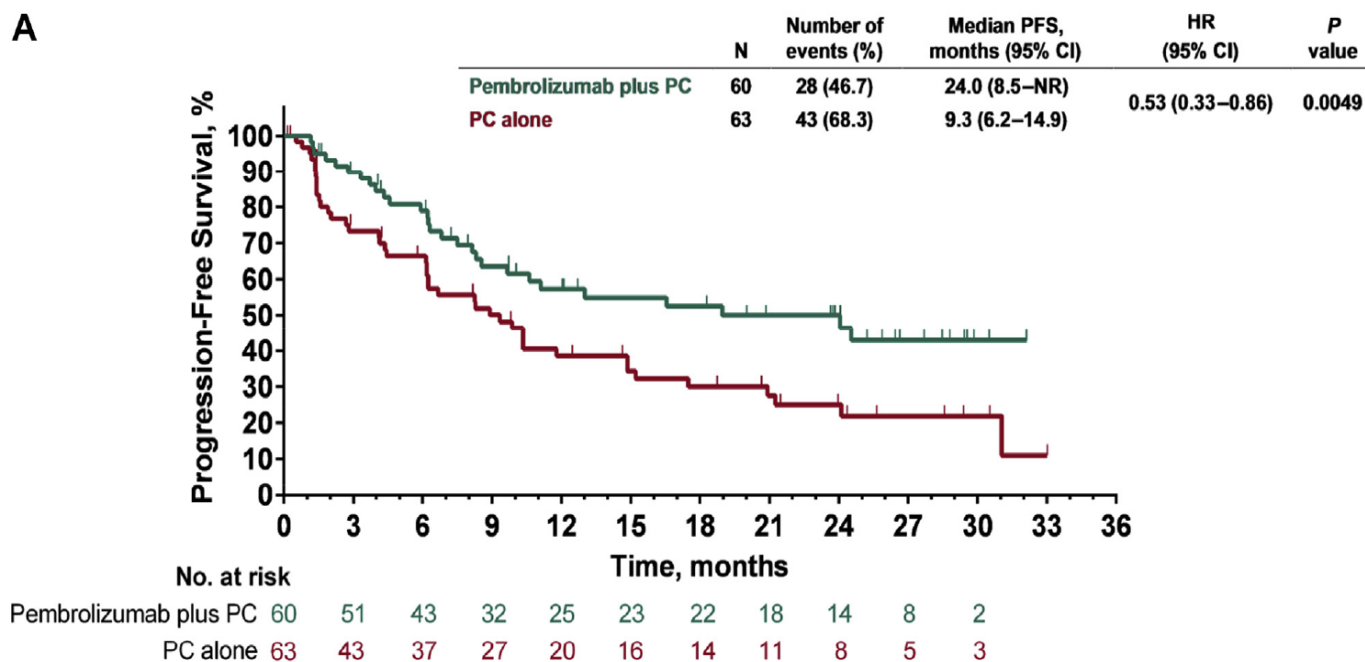


**Rycina 4. Oszacowanie Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego (dane z publikacji przedstawiającej wyniki dla krótszego okresu obserwacji)**

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r., mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca), progresja choroby bądź zgon wystąpiły u 28 z 60 pacjentów (47%) w grupie PEMBR+PP oraz u 43 z 63 pacjentów (68%) w grupie PP – HR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,86], p=0,0049. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 24,0 miesiące w grupie PEMBR+PP oraz 9,3 miesiące w grupie PP.



Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 5. Oszacowanie Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego (dane z publikacji przedstawiającej wyniki dla dłuższego okresu obserwacji)

#### Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate, ORR*)

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) obiektywną odpowiedź na leczenie osiągnęło 33 z 60 pacjentów (55% [95%CI: 42; 68]) z grupy PEMBR+PP w porównaniu do 18 z 63 pacjentów (29% [95%CI: 18; 41]) z grupy PP. Stosowanie PEMBR+PP wpływało istotnie na zwiększenie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu do stosowania samej PP – oszacowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami wyniosła 26% [95%CI: 9; 42];  $p=0,0016$ .

W podziale na ekspresję PD-L1, obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano:

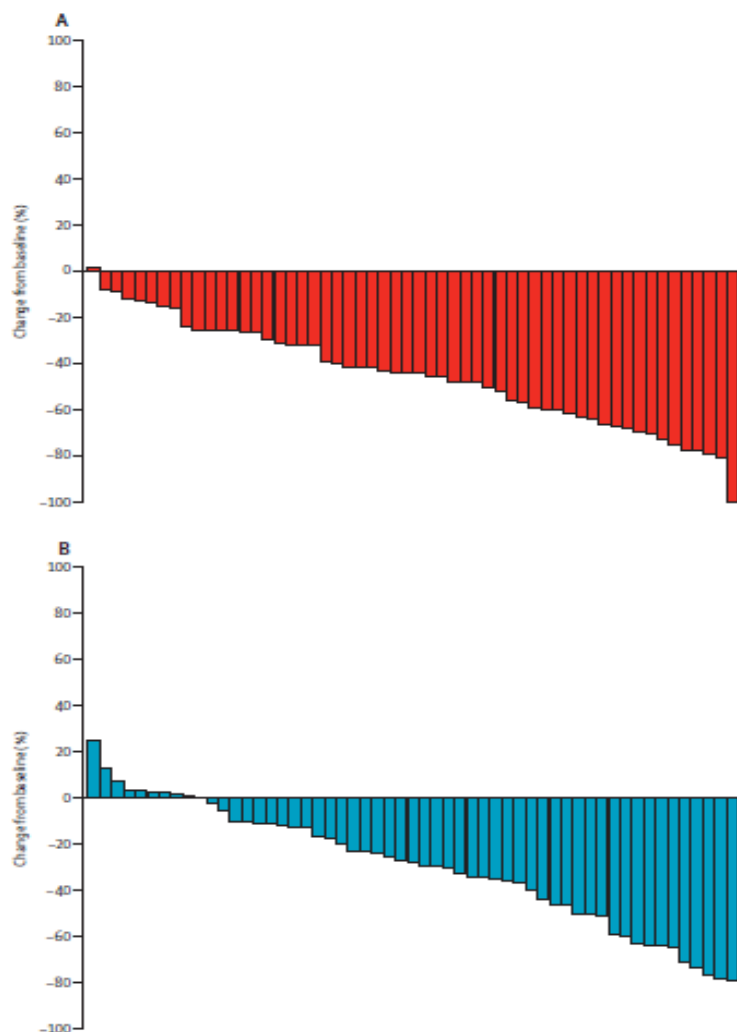
- PD-L1 <1%: u 12 z 21 pacjentów (57%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 3 z 23 pacjentów (13%) w grupie PP,
- PD-1L 1-49%: u 5 z 19 pacjentów (26%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 9 z 23 pacjentów (13%) w grupie PP,
- PD-1L ≥50%: u 16 z 20 pacjentów (80%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 6 z 17 pacjentów (35%) w grupie PP.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

U 2 z 60 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP oraz u 11 z 63 pacjentów (17%) w grupie PP najlepszą osiągniętą obiektywną odpowiedzią na leczenie była progresja choroby.

Ogólnie, u 55 z 60 osób (98%) w grupie PEMBR+PP oraz u 45 z 55 osób (82%) w grupie PP, którzy mieli ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzoną przez niezależny zespół zamaskowany co do interwencji jaką przyjmował oceniany pacjent, odnotowano zmniejszenie się mierzonych zmian. Mediana zmiany wyniosła -44% [IQR: -62; -27] w grupie PEMBR+PP oraz -28% [IQR: -50; -10] w grupie PP.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



**Rycina 6. Najlepsza zmiana procentowa w zakresie wielkości guza względem danych wyjściowych w grupie PEMBR+PP (A) oraz PP (B)**

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: 01.12.2017 r., mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca) odnotowano dwa kolejne przypadki uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: po 1 osobie z grupy PEMBR+PP i PP. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł dla dłuższego okresu obserwacji 56,7% w grupie PEMBR+PP oraz 30,2% w grupie PP - oszacowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami wyniosła 26,4% [95%CI: 8,9; 42,4],  $p=0,0016$ .

Dodatkowo, u 2 pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz u 1 pacjenta w grupie PP odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie – w pierwszej analizie (data odcięcia: 08.08.2016 r., mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) pacjenci Ci mieli częściową obiektywną odpowiedź na leczenie.

#### **Czas trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie**

Obiektywna odpowiedź na leczenie była trwała w obu grupach: u 29 z 33 pacjentów (88%) w grupie PEMBR+PP oraz u 14 z 18 pacjentów (78%) w grupie PP, po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,6 miesiąca, pozostawało żywych oraz bez progresji choroby. Estymacja Kaplan-Meiera dla co najmniej 6 miesięcy trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 92% [95%CI: 73; 98] dla osób przyjmujących PEMBR+PP oraz 81% [95%CI: 51; 93] dla osób przyjmujących PP.

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: 01.12.2017 r., mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w obu grupach (zakres dla grupy PEMBR+PP: 1,4 (*ongoing*); 29,3 (*ongoing*); zakres dla grupy PP: 2,8 (*ongoing*); 30,1 (*ongoing*)). W momencie odcięcia danych 47% pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie, miało trwającą w dalszym ciągu obiektywną odpowiedź na leczenie (*ongoing response*).

## Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,5 miesiąca [IQR: 1,4; 2,8] w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 2,7 miesiąca [IQR: 1,4; 2,8] w grupie PP.

### SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

#### ❖ Afzal 2018

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do wystąpienia odpowiedzi

PFS jest definiowane jako brak obiektywnego pogorszenia choroby podczas leczenia, obliczane od daty rozpoczęcia terapii do ostatniej daty obserwacji (31.12.2017 r.), daty progresji choroby lub zgonu.

Czas do wystąpienia odpowiedzi zdefiniowano jako czas od daty leczenia do daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 10. Wyniki dotyczące PFS oraz czasu do wystąpienia odpowiedzi - badanie Afzal 2018.**

Punkt końcowy	Grupa PEMBR+CRB+PMX		Grupa CRB+PMX		Grupa PEMBR+CRB+PMX vs. Grupa CRB+PMX	
	N	Mediana – miesiące [95%CI]	N	Mediana – miesiące [95%CI]	HR [95% CI]	p value
PFS	17	NO	37	3,55 [2,33; 4,9]	0,22 [0,07; 0,69]	<b>0,009</b>
Czas do odpowiedzi	15*	1,15 [bd]	37	1,7 [bd]	-	-

Skróty: bd – brak danych; CRB – karboplatyna; NO – nie osiągnięto; PEMBR – pembrolizumab; PMX – pemetreksed; PFS – przeżycie wolne od progresji  
\*2 pacjentów nie zostało ocenionych pod względem radiologicznym

W grupie leczonej PEMBRO w skojarzeniu z CRB+PMX w porównaniu do CRB+PMX wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto z treści publikacji Afzal 2018 wynika, że w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem obserwowane znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z progresją choroby (23,5% vs 83,8%, p<0,001).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi była krótsza w grupie PEMBRO+CRB+PMX w porównaniu z CRB+PMX. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

#### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita na leczenie (CR) zdefiniowano jako radiograficzne zniknięcie wszystkich docelowych zmian.

Odpowiedź częściową na leczenie (PR) zdefiniowano jako 30% zmniejszenie docelowych zmian.

Stabilizacja choroby (SD) zdefiniowano jako brak znaczącego wzrostu lub zmniejszenia wielkości docelowych zmian,

Progresywna choroba (PD) zdefiniowano jako pojawienie się nowych zmian lub wzrost wielkości znanych zmian (20% lub więcej).

Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów osiągających PR i CR.

Odsetek kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów osiągających CR, PR i SD.

2 pacjentów z grupy PEMBR+CRB+PMX nie zostało ocenionych pod względem radiologicznym z powodu progresji choroby. U żadnego z nich nie wystąpiły nowe lub nasilające się przerzuty do mózgu. Jeden z tych pacjentów miał progresję choroby ogólnoustrojowej, a drugi zmarł przed oceną odpowiedzi.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 11. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST wersja 1.1 - badanie Afzal 2018.**

Punkt końcowy		Grupa PEMBR+CRB+PMX	Grupa CRB+PMX	p value
		n/N* (%)	n/N (%)	
ORR		8/15 (53)	15/37 (41)	0,41
Najlepsza odpowiedź na leczenie	CR	2/15 (13)	0/37 (0)	<b>0,016</b>
	PR	6/15 (40)	15/37 (41)	
	SD	5/15 (33)	5/37 (14)	
	PD	2/15 (13)	17/37 (46)	
DCR		13/15 (87)	20/37 (54)	<b>0,02</b>

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie; CRB – karboplatyna; DCR – kontrola choroby; ORR – odsetek obiektywnej odpowiedzi; PD – progresywna choroba; PEMBR – pembrolizumab; PMX – pemetreksed; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; SD – stabilizacja choroby  
\*2 pacjentów nie zostało ocenionych pod względem radiologicznym

W grupie PEMBR+CRB+PMX w porównaniu z CRB+PMX wykazano znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią, a także z kontrolą choroby.

Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

## BEZPIECZEŃSTWO

### ❖ BADANIE KEYNOTE-189

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-189 (na podstawie publikacji *Gadgeel 2020*).

**Tabela 12. AE występujące w badaniu KEYNOTE-189 – publikacja Gadgeel 2020.**

Zdarzenie	PEMBR+PP (n=405)		PP (n=202)	
	Każdy stopień n (%)	stopień 3-5 n (%)	Każdy stopień n (%)	stopień 3-5 n (%)
Doświadczono ≥ 1 AE	404 (99,8)	291 (71,9)	200 (99,0)	135 (66,8)
Doprowadziło do zaprzestania leczenia dowolnym lekiem	136 (33,6)	-	33 (16,3)	-
Doprowadziło do zgonu <sup>a</sup>	29 (7,2)	-	14 (6,9)	-
AE występujące u ≥15% pacjentów w obu grupach				
mdłości	230 (56,8)	14 (3,5)	107 (53,0)	8 (4,0)
anemia	192 (47,4)	74 (18,3)	98 (48,5)	32 (15,8)
zmęczenie	172 (42,5)	28 (6,9)	78 (38,6)	7 (3,5)
zaparcie	144 (35,6)	4 (1,0)	67 (33,2)	1 (0,5)
biegunka	128 (31,6)	21 (5,2)	44 (21,8)	6 (3)
zmniejszony apetyt	120 (29,6)	5 (1,2)	64 (31,7)	2 (1,0)
neutropenia	112 (27,7)	65 (16,0)	51 (25,2)	25 (12,4)
wymioty	105 (25,9)	16 (4,0)	47 (23,3)	6 (3,0)
kaszel	100 (24,7)	0	61 (30,2)	0
duszność	98 (24,2)	17 (4,2)	54 (26,7)	10 (5,0)
obrzęk obwodowy	88 (21,7)	2 (0,5)	29 (14,4)	0
gorączka	88 (21,7)	1 (0,2)	32 (15,8)	0
astenia	87 (21,7)	27 (6,7)	49 (24,3)	7 (3,5)
wysypka	75 (18,5)	34 (8,4)	30 (14,9)	14 (6,9)
trombocytopenia	75 (18,5)	34 (8,4)	30 (14,9)	14 (6,9)
zwiększone łzawienie	74 (18,3)	0	22 (10,9)	0
ból pleców	66 (16,3)	6 (1,5)	26 (12,9)	4 (2,0)
AE pośredniczone przez układ odpornościowy <sup>b</sup>	107 (26,4)	44 (10,9)	26 (12,9)	9 (4,5)
niedoczynność tarczycy	32 (7,9)	2 (0,5)	5 (2,5)	0
nadczynność tarczycy	20 (4,9)	0	6 (3,0)	4 (2,0)
zapalenie płuc	20 (4,9)	12 (3,0)	6 (3,0)	4 (2,0)
zapalenie jelita grubego	12 (3,0)	6 (1,5)	0	0
reakcje na wlew	11 (2,7)	1 (0,2)	3 (1,5)	0
ciężkie reakcje skórne	9 (2,2)	9 (2,2)	5 (2,5)	4 (2,0)
zapalenie nerek	8 (2,0)	6 (1,5)	0	0
wirusowe zapalenie wątroby	5 (1,2)	4 (1,0)	0	0
zapalenie przysadki	3 (0,7)	0	0	0
zapalenie mięśni	3 (0,7)	0	0	0
zapalenie trzustki	3 (0,7)	2 (0,5)	0	0
zapalenie mózgu	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
cukrzyca typu I	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
niewydolność nadnerczy	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,5)
zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
zapalenie tarczycy	1 (0,2)	0	0	0

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane; PEMBR – pembrolizumab; PP – chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny

<sup>a</sup> – 8 pacjentów (2%) w grupie PEMBR+PP i 2 pacjentów w grupie PP zmarło z powodu AE.  
<sup>b</sup> – zdarzenia oparto o listę sposnora i rozpatrywano niezależnie od przypisania przez badacza

Z treści publikacji *Gadgeel 2020* wynika, że 8 pacjentów (2%) zmarło w grupie PEMBR+PP oraz 2 pacjentów (2%) w grupie PP. AE bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u 99,8% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz u 99% w grupie PP. Natomiast AE o stopniu nasilenia 3-5 w grupie PEMBR+PP wystąpiły u 71,9 % pacjentów a w grupie PP u 66,8% pacjentów.

**❖ BADANIE KEYNOTE-021G****Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) 6 z 59 pacjentów (10%) z grupy PEMBR+PP w porównaniu do 8 z 62 pacjentów (13%) z grupy PP przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) 10 pacjentów z grupy PEMBR+PP (16,9%) oraz 8 pacjentów z grupy PP (12,9%) doświadczyło przerwania leczenia jakiegokolwiek z przyjmowanych leków w związku z zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

**Zgon związany z zastosowanym leczeniem**

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zgony związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 1 pacjent (1%) w grupie PEMBR+PP (sepsa) oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy PP (jednej przypadek pancytopenii i jeden przypadek sepsy).

Żadne dodatkowe zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do śmierci.

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.

**Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 55 z 59 pacjentów (93%) w grupie PEMBR+PP oraz u 56 z 62 pacjentów (90%) w grupie PP, włączając w to odpowiednio 23 pacjentów (39%) i 16 pacjentów (26%), u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) 55 z 59 pacjentów (93,2%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 57 z 62 pacjentów (91,9%) w grupie PP doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

**Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były zmęczenie (38 z 59 pacjentów (64%) w grupie PEMBR+PP vs 25 z 62 pacjentów (40%) w grupie PP), nudności (odpowiednio: 34 pacjentów (58%) vs 27 pacjentów (44%)) oraz niedokrwistość (odpowiednio: 19 pacjentów (32%) vs 33 pacjentów (53%)).

Dodatkowo, innymi zdarzeniami niepożądanymi, w ramach których odnotowano co najmniej 10% różnicę w występowaniu pomiędzy porównywanymi grupami były: wysypka (odpowiednio: 16 pacjentów (27%) vs 9 pacjentów (15%)) oraz łysienie (8 pacjentów (14%) vs 2 pacjentów (3%)).

**Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia**

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 3 pacjentów w obu porównywanych grupach były: niedokrwistość (7 pacjentów (12%) w grupie PEMBR+PP vs 9 pacjentów (15%) w grupie PP), spadek liczby neutrofilii (3 pacjentów (5%) w grupie PEMBR+PP vs 2 pacjentów (3%) w grupie PP), trombocytopenia (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 2 pacjentów (3%) w grupie PP), spadek liczby limfocytów (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP)), neutropenia (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP)) oraz sepsa (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP)).

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia wystąpiły u 24 pacjentów (40,7%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 17 pacjentów (27,4%) w grupie PP.

**BADANIA WTÓRNE****❖ Frederickson 2019****Przeżycie całkowite**

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawione w publikacji *Frederickson 2019* wskazują, że leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było istotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego od: wszystkich schematów chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (wyniki HR wahające się od 0,42 do 0,61), wszystkich schematów składających się z chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny z bewacyzumabem (HR wahające się od 0,44 do 0,53) oraz obu rozpatrywanych schematach terapii trójlekowej zawierającej atezolizumab (HR wahające się od 0,56 do 0,62). Leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było nieistotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do wszystkich czterech rozpatrywanych schematów zawierających atezolizumab (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 1,01]).

Spośród porównywanych schematów, schemat pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego (95,6%). Dla pozostałych schematów leczenia prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego wynosiło <1%, z wyjątkiem schematu czterolekowego zawierającego atezolizumab (paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny), dla którego prawdopodobieństwo to wyniosło 2,6%.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Ranking median z metaanalizy sieciowej dla przeżycia całkowitego**

Schemat leczenia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem
pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny	0,956188
paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny	0,025688
pemetreksed+atezolizumab+związek platyny	0,00675
winerolabina+związek platyny	0,005625
docetaksel+związek platyny	0,003875
paklitaksel/nab-paklitaksel+atezolizumab+związek platyny	0,001188
pemetreksed+bewacyzumab+związek platyny	0,0005
gemcytabina+bewacyzumab+związek platyny	0,000188
pemetreksed+związek platyny	0
paklitaksel/nab-paklitaksel+związek platyny	0
gemcytabina+związek platyny	0
paklitaksel+bewacyzumab+związek platyny	0

**Przeżycie wolne od progresji choroby**

Leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było lepsze w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do wszystkich rozpatrywanych opcji leczenia. Wyniki osiągnęły istotność statystyczną dla wszystkich porównań z wyjątkiem schematów: pemetreksed+bewacyzumab+związek platyny (HR=0,61 [95%CI: 0,36; 1,01]), pemetreksed+atezolizumab+związek platyny (HR=0,69 [95%CI: 0,42; 1,14]) oraz paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny (HR=0,85 [95%CI: 0,47; 1,48]).

Spośród porównywanych schematów prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 67,3% dla schematu pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny oraz 24,1% dla schematu czterolekowego zawierającego atezolizumab (paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny). Dla pozostałych schematów prawdopodobieństwo to było <5%.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Ranking median z metaanalizy sieciowej dla przeżycia wolnego od progresji choroby.**

Schemat leczenia	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem
pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny	0,672750
paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny	0,241313
pemetreksed+atezolizumab+związek platyny	0,045313
pemetreksed+bewacyzumab+związek platyny	0,016188
gemcytabina+bewacyzumab+związek platyny	0,015625
winerolabina+związek platyny	0,004063
paklitaksel/nab-paklitaksel+atezolizumab+związek platyny	0,002875
docetaksel+związek platyny	0,001750
gemcytabina+związek platyny	0,000125
pemetreksed+związek platyny	0
paklitaksel/nab-paklitaksel+związek platyny	0
paklitaksel+bewacyzumab+związek platyny	0

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej, ankietowany przez Agencję przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „Wyniki (...) badania III fazy KEYNOTE-189 wykazały u chorych na gruczolowego raka płuca w stadium uogólnienia bez nieprawidłowości w genach EGFR oraz ALK i ROS1 większe korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby po zastosowaniu immunochemioterapii w porównaniu z wyłączną chemioterapią (różnice odpowiednio – około 11 i 3 miesięcy). Wspomniane korzyści były niezależne od stanu PD-L1. Inne badania porównywały wyłączną immunoterapię z chemioterapią i również wykazywały znamienne różnice na korzyść immunoterapii. Nie przeprowadzono dotychczas badań bezpośrednio porównujących immunochemioterapię i immunoterapię. Pośrednie porównania wskazują, że stosowanie immunochemioterapii jest związane z częstszym występowaniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu do immunoterapii.

Obecnie dostępne dane wskazują, że immunoterapia pembrolizumabem jest odpowiednim leczeniem chorych na gruczolowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych i bez nieprawidłowości w genach EGFR oraz ALK i ROS1. Stosowanie immunochemioterapii u chorych na gruczolowego raka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 poniżej 50% i bez nieprawidłowości w genach EGFR oraz ALK i ROS1 może być rozważane, ale wskazania powinny uwzględniać charakterystykę kliniczną chorych (nie uważam, żeby uzasadnione było stosowanie immunochemioterapii u wszystkich chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 50%) – immunochemioterapia może być uzasadniona u chorych z objawami związanymi z nowotworem, dużą dynamiką przebiegu choroby oraz chorych z bardziej rozległymi zmianami. Należy również uwzględnić obecność chorób współistniejących lub innych sytuacji klinicznych, które mogą stanowić przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii.

Przedstawiony do zaopiniowania wniosek dotyczy chorego z przerzutami w kościach i opłucnej. Obecność przerzutów w kościach jest wskazaniem do rozważenia możliwości zastosowania radioterapii, co wnioskodawca uwzględnił. Opisana sytuacja nie wydaje się uzasadniać stosowania immunochemioterapii, a – dodatkowo – wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby i zmian nowotworowych.”

Dr n. med. Michał Wiśniewski, Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej, ankietowany przez Agencję przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „Skuteczność ocenianej technologii lekowej oceniono w randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność chemioterapii dwulekowej pemetreksedem z pochodną platyny (cisplatyną lub karboplatyną) i placebo, do skuteczności terapii trójlekowej – pembrolizumab w połączeniu z chemoterapią pemetreksedem z pochodną platyny, w populacji chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o histologii niepłaskonabłonkowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK (badanie KEYNOTE-189).

Uaktualnione efekty leczenia po medianie wynoszącej 23,1 miesiąca (18,7-30,9) przedstawiono w poniższej tabeli.

Zdarzenie	Pembrolizumab+ chemioterapia	placebo+ chemioterapia	HR
przeżycie całkowite – wszyscy (mediana w miesiącach)	22	10,7	0,56
przeżycie całkowite – PD-L1 >50% (mediana w miesiącach)	nie osiągnięto	10,1	0,59
przeżycie całkowite – PD-L1 1-49% (mediana w miesiącach)	21,8	12,1	0,42
przeżycie całkowite – PD-L1 <1% (mediana w miesiącach)	17,2	10,2	0,52
Przeżycie wolne od progresji – wszyscy (mediana w miesiącach)	9	4,9	0,48
Przeżycie wolne od progresji – PD-L1 >50% (mediana w miesiącach)	11,1	4,8	0,36
Przeżycie wolne od progresji – PD-L1 1-49% (mediana w miesiącach)	9,2	4,9	0,51
Przeżycie wolne od progresji – PD-L1 >1% (mediana w miesiącach)	6,2	5,1	0,64
Obiektywna odpowiedź na leczenie (% pacjentów)	48	19,4	-

\*\*

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią należą: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, łysienie, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli komunikatów nie uwzględnionych w aktualnym ChPL Keytruda.



## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert kliniczny prof. Maciej Krzakowski, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „trudną do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby i zasięgu zmian nowotworowych. Wniosek nie zawiera również informacji na temat chorób współistniejących, które mogłyby stanowić przeciwwskazania do zastosowania immunochemioterapii. Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłącznej immunoterapii lub chemioterapii”.

Ekspert kliniczny dr n. med. Michał Wiśniewski, ankietowany przez Agencję wskazał, że „korzyści ze stosowania pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią dotyczą wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi w porównaniu do leczenia wyłączną chemioterapią (...). Ryzyko stosowania technologii lekowej oceniono w badaniu KEYNOTE-189 poprzez ryzyko stosowania działań niepożądanych. (...) Częstość działań niepożądanych związanych z immunoterapią w badaniu KEYNOTE-189 w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem z chemioterapią wyniosła ogółem 26,4%, z czego 10,9% było zdarzeniami w stopniu ciężkim (st. 3-5) w porównaniu do 12,9% i 4,5% odpowiednio w grupie chorych leczonych chemioterapią z placebo. Działania niepożądane związane z immunoterapią doprowadziły do 3 zgonów w powyższym badaniu, przyczyną wszystkich 3 zgonów było zapalenie płuc po immunoterapii. Działania niepożądane u chorych leczonych immunoterapią przeciwciałami anti-PLD/L1 w stopniu 3-5 pojawiają się u 7-26% chorych, a odsetek powikłań śmiertelnych wynosi 0,038-0,36%”.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 16.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ([www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)),
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology* ([www.esmo.org](http://www.esmo.org)),
- światowe: *International Association for the Study of Lung Cancer* (<https://www.iaslc.org/>),
- amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network* ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)).

Odnaleziono wytyczne: europejskie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2018 roku, polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2019 roku oraz amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2020 roku.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku wskazano, że preferowaną terapią (zamiast chemioterapii opartej na platynie) u osób z niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji w onkogenach, statusem sprawności 0-1 i PD-1L <50% jest kombinacja chemioterapii opartej na platynie z inhibitorem anty-PD-L1.

W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku wskazano, że u pacjentów z NDRP IV stopnia w stadium uogólnienia, bez mutacji genu EGFR i PD-1L <50% w I linii leczenia, powinno się w pierwszej linii leczenia podać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych).

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wskazano, że:

- u pacjentów z PD-L1  $\geq 1$ -49% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny w pierwszej linii preferowany jest schemat (karboplatyna lub cisplatyna)+pemetreksed+pembrolizumab,
- u pacjentów z PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny - preferowana początkowa terapia systemowa dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuc, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (pacjenci ze stanem sprawności 0-2) to:
  - ✓ pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed,
  - ✓ pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed.

Jako inne opcje terapii pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP wytyczne wskazują również:

- chemioterapia oparta na platynie (dwuterapia) (ESMO),
- schemat karboplatyna/nab-paklitaksel (ESMO - opcja chemioterapii, szczególnie u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności, nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do paklitakselu),
- karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab (NCCN - PD-L1  $\geq 1$ -49% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny),
- karboplatyna+paklitaksel związany z albuminą+atezolizumab (NCCN - PD-L1  $\geq 1$ -49% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny y),
- niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyna) (NCCN - PD-L1  $\geq 1$ -49% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny),
- atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (NCCN - PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny),
- atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą (NCCN - PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny),
- niwolumab+ipilimumab (NCCN - PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny),
- niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyną) (NCCN - PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne kliniczne dla rozpatrywanego wskazania

Organizacja, rok (kraj/region)	Treść rekomendacji
<p><b>ESMO 2018</b> (Europa)</p>	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia I linii zaawansowanego / przerzutowego (IV stadium) NDRP.</u>  <u>U pacjentów z NDRP (ALK- i EGFR-negatywnych) o statusie PD-L1 <math>\geq</math> 50%</u> pembrolizumab jest rozważany jako standardowa opcja leczenia I linii (I, A).</p> <p><u>Leczenie I linii NDRP bez nieprawidłowości związanych z onkogenami i niezależnie od wyniku PD-L1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia oparta na platynie (dwuterapia) powinna być rozważana u wszystkich pacjentów w IV stadium NDRP i statusie sprawności 0-2, u których nie wykazano nieprawidłowości związanych z onkogenami i którzy nie mają innych chorób współistniejących (I, A).</li> <li>• Chemioterapia oparta na platynie (dwuterapia) jest rekomendowaną opcją chemioterapii u wszystkich pacjentów w IV stadium NDRP, którzy nie mają do niej przeciwwskazań do przyjmowania związków platyny (I, A).</li> <li>• Rekomenduje się prowadzenie czterech cykli chemioterapii opartej na platynie (dwuterapii) z następującą po nich monoterapią podtrzymującą (I, A) lub cztery do sześciu cykli u pacjentów, dla których monoterapia podtrzymująca nie jest odpowiednia (dla 4 cykli: I, A; dla 6 cykli: IV, B).</li> <li>• Schemat karboplatyna/nab-paklitaksel powinien być rozważany jako opcja chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, szczególnie u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia neurotoksyczności, nadwrażliwością lub przeciwwskazaniami do paklitakselu (I, B).</li> <li>• Kombinacja chemioterapii opartej na platynie z inhibitorem anty-PD-L1 wykazuje wyższość nad standardową chemioterapią opartą na platynie. W przypadku braku przeciwwskazań strategia ta jest preferowana (zamiast chemioterapii opartej na platynie) do zastosowania u pacjentów ze statusem sprawności 0-1 i PD-L1 &lt;50%.</li> <li>• Nivolumab z ipilimumabem jest opcją leczenia dla pacjentów z dużym obciążeniem nowotworu mutacjami (TMB, ang. Tumor Mutational Burden) (I, A).</li> </ul> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji według: <i>The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System</i></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</p>
<p><b>PTOK 2019</b> (Polska)</p>	<p><u>Poniższe rekomendacje dotyczą leczenia I linii NDRP w stopniu IV.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoznanie patomorfologiczne raka płuca powinno być uzupełnione wynikami badań immunohistochemicznych oraz – w przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca – badań genetycznych w celu wykrycia zaburzeń określających rodzaj leczenia systemowego (I, A). W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (II, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</li> <li>• Pacjenci z NDRP w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A). W stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu EGFR i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinno się w pierwszej linii leczenia podać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A).</li> <li>• W stadium uogólnienia NDRP nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li> <li>• U wybranych pacjentów z NDRP z obecnością pojedynczego przerzutu rozważa się leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP z przerzutami do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na uogólnionego NDRP z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem talku (II, A).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opinii ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</p>
<p><b>NCCN 2020</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem, wielkomórkowym lub inaczej niesklasyfikowanym NDRP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z PD-L1 <math>\geq 50\%</math> i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny:       <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ w pierwszej linii preferowane są: pembrolizumab (kategoria 1) lub skojarzenie (karboplatyna lub cisplatyna)+pemetreksed+pembrolizumabem (kategoria 1) lub atezolizumab;</li> <li>✓ w pierwszej linii innymi rekomendowanymi schematami leczenia są: karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumabem (kategoria 1) lub karboplatyna+paklitaksel związany z albuminą+atezolizumabem lub niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyna);</li> <li>✓ innym schematem przydatnym w pewnych okolicznościach w pierwszej linii leczenia jest: niwolumab+ipilimumab;</li> <li>✓ w przypadku odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej w terapii podtrzymującej można zastosować:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab (kategoria 1)</li> <li>○ pembrolizumab+pemetreksed (kategoria 1),</li> <li>○ atezolizumab+bewacyzumab (kategoria 1),</li> <li>○ atezolizumab;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• z PD-L1 <math>\geq 1-49\%</math> i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny:       <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ w pierwszej linii preferowany jest schemat: (karboplatyna lub cisplatyna)+pemetreksed+pembrolizumab (kategoria 1),</li> <li>✓ w pierwszej linii innymi rekomendowanymi schematami leczenia są: karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab (kategoria 1) lub karboplatyna+paklitaksel związany z albuminą+atezolizumab lub niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyna),</li> <li>✓ innymi schematami przydatnymi w pewnych okolicznościach w pierwszej linii leczenia są: niwolumab+ipilimumab lub pembrolizumab (kategoria 2B),</li> <li>✓ w przypadku odpowiedzi na leczenie lub choroby stabilnej w terapii podtrzymującej można zastosować:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab (kategoria 1),</li> <li>○ pembrolizumab+pemetreksed (kategoria 1),</li> <li>○ atezolizumab+bewacyzumab (kategoria 1),</li> <li>○ atezolizumab;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• z PD-L1 <math>&lt; 1\%</math> i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny - początkowa terapia systemowa dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuc, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (pacjenci ze stanem sprawności 0-2):       <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ preferowane:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed (kategoria 1),</li> <li>○ pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed (kategoria 1),</li> </ul> </li> <li>✓ inne rekomendowane:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (kategoria 1),</li> <li>○ atezolizumab/karboplatyna/paklitaksel związany z albuminą,</li> <li>○ niwolumab+ipilimumab,</li> <li>○ niwolumab+ipilimumab+pemetreksed+(karboplatyna lub cisplatyna).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>(Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>

**Uzasadnienie technologii alternatywnej**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, aktualny stan refundacyjny w Polsce oraz opis pacjenta przekazany z wnioskiem (pierwsza linia leczenia zaawansowanego w stadium IV gruczołowego raka płuca; pacjent dorosły bez mutacji w genie EGFR ani rearanżacji w genie ALK; brak wcześniejszego leczenia) można stwierdzić, że komparatorem dla ocenianej technologii są technologie refundowane (m.in. chemioterapia dwulekowa oparta na pemetreksedzie ze związkami zawierającymi platynę), co w przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Nie zidentyfikowano nier refundowanego komparatora dla ocenianej technologii.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższych tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Keytruda (pembrolizumab). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda wyniesie [REDACTED]. Na podstawie zlecenia MZ analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe, która wynosi [REDACTED].

Ponadto zlecenie MZ zakłada podanie podczas 3-miesięcznej terapii 8 fiolek po 4 ml leku Keytruda. Dawkowanie zawarte w zleceniu jest zgodne z ChPL, tj. 200 mg co 3 tygodnie.

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany w tabeli poniżej przedstawiono cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem oszacowany wg cen z Obwieszczenia MZ.

**Tabela 16. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml, opakowanie à 1 fiołka po 4 ml**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED] <sup>A</sup>	[REDACTED] (brutto) <sup>A</sup>
według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	16 899,53 <sup>B</sup>	135 196,24 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDACTED]. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ, tj. 135 196,24 zł brutto.

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

W ocenianym wskazaniu brak jest nierefundowanego komparatora, gdyż technologię alternatywną dla ocenianej technologii stanowi dwulekowa chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny, która jest ustalana indywidualnie dla poszczególnych pacjentów.

W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia kosztu chemioterapii opartej na pemetreksedzie i pochodnych platyny.

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

Ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (KK w dz. onkologii klinicznej), ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3400 chorych.

Poniżej przedstawiono wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji leku Keytruda.

**Tabela 17. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 3400 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 3400 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████.

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

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

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne		
<b>Afzal 2018</b>	Afzal M.Z., Dragnev K., Shirai K., A tertiary care cancer center experience with carboplatin and pemetrexed in combination with pembrolizumab in comparison with carboplatin and pemetrexed alone in non-squamous non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Dis.</i> 2018;10(6):3575-3584. doi:10.21037/jtd.2018.06.08	
<b>Frederickson 2019</b>	Frederickson A.M., Arndorfer S., Zhang I. et al., Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Immunotherapy.</i> 2019;11(5):407-428. doi:10.2217/imt-2018-0193	
<b>KEYNOTE-189</b>	<b>Gadgeel 2020</b>	Gadgeel S., Rodríguez-Abreu D., Speranza G. et al., Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(14):1505-1517. doi:10.1200/JCO.19.03136
	<b>Garassino 2020</b>	Garassino M.C., Gadgeel S., Esteban E. et al., Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21(3):387-397. doi:10.1016/S1470-2045(19)30801-0
	<b>Ghandi 2018</b>	Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(22):2078-2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
<b>KEYNOTE-021G</b>	<b>Borghaei 2018</b>	Borghaei H., Langer C.J., Gadgeel S. et al., 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2019;14(1):124-129. doi:10.1016/j.jtho.2018.08.004
	<b>Langer 2016</b>	Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H. et al., Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2016;17(11):1497-1508. doi:10.1016/S1470-2045(16)30498-3
Rekomendacje kliniczne		
<b>ESMO 2018</b>	Planchard D., Popat S., Kerr K. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy275	
<b>NCCN 2020</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Version 6.2020 – June 15, 2020	
<b>PTOK 2019</b>	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia tłumaczenie publikacji: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum.</i> <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056	
Pozostałe publikacje		
<b>AWA.OT.4331.34.2019</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.34.2019, Data ukończenia: 13.08.2019 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AWA/131_awa_4331_34_keytruda_bip_2019.08.14.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AWA/131_awa_4331_34_keytruda_bip_2019.08.14.pdf</a> (dostęp: 18.06.2020 r.)	
<b>ChPL Keytruda</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.06.2020 r.)	
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r. dotyczące wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11)	
<b>Rekomendacja nr 73/2019</b>	Rekomendacja nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”	
Strony internetowe		
<a href="http://www.wbc.poznan.pl/Content/220087/PDF/index.pdf">http://www.wbc.poznan.pl/Content/220087/PDF/index.pdf</a> (dostęp: 17.06.2020 r.)		



## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 08.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search: #17 and #19 Filters: English, Polish, Humans	15
#22	Search: #17 and #19 Filters: English, Polish	33
#21	Search: #17 and #19 Filters: English	33
#20	Search: #17 and #19	35
#19	Search: #10 or #11 or #18	819270
#18	Search: #8 and #9	812341
#17	Search: #14 and #15 and #16	37
#16	Search: #6 or #7	127536
#15	Search: #4 or #5	3414
#14	Search: #1 or #2 or #3	3416
#11	Search: (non small lung cancer[MeSH Terms]) OR (lung adenocarcinoma[MeSH Terms])	56028
#10	Search: (lung adenocarcinoma[Title/Abstract] ) OR (non small lung cancer[Title/Abstract])	15427
#9	Search: cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]	2069510
#8	Search: non small[Title/Abstract] OR cell[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract]	3794119
#7	Search: (((cisplatin[Title/Abstract] OR (oxaliplatin[Title/Abstract])) OR (carboplatin[Title/Abstract])) OR (platin[Title/Abstract])) OR (platinum[Title/Abstract])	111162
#6	Search: (((cisplatin[MeSH Terms]) OR (oxaliplatin[MeSH Terms])) OR (carboplatin[MeSH Terms])) OR (platin[MeSH Terms]) OR (platinum[MeSH Terms])	73747
#5	Search: pemetrexed[MeSH Terms]	2019
#4	Search: pemetrexed[Title/Abstract]	3094
#3	Search: pembrolizumab[Title/Abstract] OR keytruda[Title/Abstract]	3416
#2	Search: pembrolizumab[MeSH Terms]	0
#1	Search: pembrolizumab[MeSH Major Topic]	0

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 08.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp pembrolizumab/	14591
2	(pembrolizumab or keytruda).ab,kw,ti.	8767
3	exp pemetrexed/	13983
4	exp carboplatin/	68727
5	exp oxaliplatin/	38992
6	pemetrexed.ab,kw,ti.	7015
7	cisplatin.ab,kw,ti.	88569
8	oxaliplatin.ab,kw,ti.	19020
9	(platin or platinum).ab,kw,ti.	59194
10	exp platinum/	33554
11	carboplatin.ab,kw,ti.	26654

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	(non small or cell or lung).ab,kw,ti.	4721737
13	lung adenocarcinoma.ab,kw,ti.	22944
14	exp lung adenocarcinoma/	38150
15	exp non small cell lung cancer/	95490
16	exp cisplatin/	181334
17	(cancer or carcinoma).ab,kw,ti.	2814415
18	1 or 2	15356
19	3 or 6	14492
20	4 or 5 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 16	293939
21	18 and 19 and 20	805
22	12 and 17	1162918
23	13 or 14 or 15 or 22	1183068
24	21 and 23	704
25	limit 24 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	228

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 08.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#2	(pembrolizumab or keytruda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1381
#3	MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees	613
#4	(pemetrexed):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1917
#5	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	4920
#6	MeSH descriptor: [Oxaliplatin] explode all trees	352
#7	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	548
#8	MeSH descriptor: [Platinum] explode all trees	147
#9	(platinum or platin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6492
#10	(non small or cell or lung):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	185271
#11	(cancer or carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	167532
#12	(lung adenocarcinoma or non small lung cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13565
#13	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees	88
#14	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#15	#1 or #2	1381
#16	#3 or #4	1917
#17	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	11416
#18	#15 and #16 and #17	107
#19	#10 and #11	54879
#20	#12 or #13 or #14 or #19	55020
#21	#18 and #20	105