



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

„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

we wskazaniu:

miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi
nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych,
u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej
wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii
w związku z chorobą nowotworową z przerzutami

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4231.2.2022

Data ukończenia: 05.01.2022

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AKT	kinaza białkowa AKT
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AUC	pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (ang. area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRCA1/2	ludzkie geny supresorowe
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	College of American Pathologists
CD	cena detaliczna
CDK4/6	inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase 4/6)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score)
CT	la Commission de la Transparence),
CTC-AE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years)
DFI	okres wolny od choroby
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
ECHO	echokardiografia (ang. echocardiography)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ER	receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in situ hybridization)
FSH	folikulotropina (ang. follicle-stimulating hormone)
ft4	wolna tyroksyna (bez białek)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER1	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 1 (ang. Human epidermal growth factor receptor 1)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. Human epidermal growth factor receptor 2)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICI	inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IHC	badanie immunohistochemiczne
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	hybrydyzacja kwasów nukleinowych in situ (ang. in situ hybridization)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LH	hormon luteinizujący
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction)
LY	lata życia (ang. life years)
MR	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	całkowite przeżycie (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o	doustnie
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PD-L2	ligand receptora programowanej śmierci komórki 2 (ang. programmed death receptor ligand 2)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PgR	receptor progesteronowy (ang. progesterone receptor)
PI3K	kinaza 3-fosfatydyloinozytolu

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	receptor progesteronowy
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RTG	radiografia (ang. radioisotope thermoelectric generator)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T4	tyroksyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TNBC	trójjemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid stimulating hormone)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
YLL	utracone lat życia (ang. years of life lost)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	21
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł.....	25
Komentarz Agencji	25
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	29
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.1.3. Wyniki analizy podstawowej	30
5.1.4. Wyniki analizy progowej	30
5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości.....	30
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.1.6. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	31
5.1.7. Ocena danych wejściowych do modelu	31
5.1.8. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	32
5.1.9. Obliczenia własne Agencji	32

5.4. Komentarz Agencji	33
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	34
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	34
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	34
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	34
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	34
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
6.1.3. Ocena modelu wnioskodawcy	36
6.1.4. Wyniki analiz wrażliwości.....	36
6.1.5. Obliczenia własne Agencji	36
6.4. Komentarz Agencji	36
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	37
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	38
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	39
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	42
11. Kluczowe informacje i wnioski	43
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	46
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	48
14. Źródła.....	49
Załączniki	50
Spis Tabel	59
Spis Rysunków.....	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.10.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.717.2022.19.PTO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
 - Wnioskowane wskazanie:

Leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51,

00-867 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.10.2022, znak PLR.4500.717.2022.19.PTO (data wpływu do AOTMiT 24.10.2022r), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Keytruda (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.11.2022 r., znak WS.4231.2.2022.DD. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.12.2022 r. W dniu 08.12.2022 r.

Po analizie uzupełnień i stwierdzeniu dalszego niespełnienia wymagań, ponownie skierowano pismo do wnioskodawcy (WS.4231.3.2022.DD) dnia 08.12.2022 r. Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 29.12.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda, (Pembrolizumabum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza efektywności klinicznej dla leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza ekonomiczna dla leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza racjonalizacyjna dla leku w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, [REDACTED], Warszawa 2022
- Uzupełnienie z dnia 06.12.2022 do raportu HTA „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dn. 30.11.2022 r. (WS.4231.2.2022.DD).
- Uzupełnienie z dnia 29.12.2022 do raportu HTA „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dn. 08.11.2022 r. (WS.4231.2.2022.DD).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, (pembrolizumab), Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512
Kod ATC	L01XC18
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami
Dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut
Droga podania	Wlew dożylny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2; receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T; produkt leczniczy Keytruda® wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza

Skróty: CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *Combined Positive Score*), PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*), PD-L2- ligand receptora programowanej śmierci 2 (ang. *programmed death receptor ligand 2*)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwszego pozwolenie: 17 lipca 2015 r. Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 24 marca 2020 r. Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Trójjemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u> Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium trójjemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Poza tym, w monoterapii lub terapii skojarzonej innych nowotworów: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, rak nerkowokomórkowy, nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, rak przełyku, rak endometrium, rak szyjki macicy
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki.
---------------------------------------	---

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Pembrolizumab nie był wcześniej oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na raka piersi (ICD10 C50) [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

Źródło: Uzgodniony program lekowy B.9 (od 03.2022)

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. combined positive score), CTC-AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HER2 – receptor drugiego ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH – hybridyzacja kwasów nukleinowych in situ (ang. in situ hybridization), PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand 1), TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer), TSH – hormon tyreotropowy (ang. thyroid stimulating hormone), WHO- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest [Redacted] produktu leczniczego Keytruda (Pembrolizumabum).

Grupa limitowa

[Redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Keytruda ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD10 C50)

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted]

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C50 – nowotwór złośliwy piersi

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który powstaje z komórek gruczołu piersiowego. Rozwija się miejscowo w piersi dając przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych np. płuc, wątroby, kości i mózgu. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. [KRN]

Większość nowotworów piersi wywodzi się z przewodów (rak przewodowy), znacznie mniejsza część ze zrazików (rak zrazikowy). Stosunkowo rzadko nowotwory piersi mogą także rozwinąć się z innych tkanek, które wchodzi w skład budowy piersi (np. mięsaki z tkanki mięśniowej).

W trójjemnym raku piersi (TNBC, ang. triple negative breast cancer) komórki nowotworowe nie wykazują ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) oraz nie posiadają nadekspresji receptora HER2. TNBC charakteryzuje się też wyższym ryzykiem występowania przerzutów do płuca, mózgu, wątroby i kości. W TNBC komórki nowotworowe mają wysoką dynamikę wzrostu, złośliwość kliniczną a także niższe zróżnicowanie komórek nowotworu. W związku brakiem receptorów, na które działają inne ukierunkowane leki onkologiczne – w TNBC nie ma możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapia czy terapia anty-HER2¹.

Najczęstszym umiejscowieniem przerzutów raka piersi w układzie chłonnym są węzły chłonne pachowe po zajętej stronie. Drugie co do kolejności zajęcia są zazwyczaj węzły chłonne zamostkowe (węzły wewnętrznego łańcucha piersiowego). Trzecią grupą, w której mogą lokalizować się przerzuty, są węzły nadobojczykowe i znacznie rzadziej podobojczykowe. [KRN]

Klasyfikacja

Stopień zaawansowania nowotworów (w tym raka piersi) klasyfikuje przy pomocy kryteriów TNM (od łacińskich słów tumor, nodules i metastases). Cecha T opisuje zaawansowanie guza pierwotnego, czyli źródła nowotworu. Cecha N, obecność lub brak przerzutów do węzłów chłonnych. Cecha M, obecność lub brak przerzutów odległych.

Rozpoznanie TNBC opiera się na braku obecności receptorów estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR) oraz braku nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 – HER-2. Diagnostyka polega na badaniach immunohistochemicznych (IHC) oraz – w wybranych przypadkach – metodach biologii molekularnej – fluorescencyjne hybrydyzacji *in situ* (FISH) wykonywanych na materiale pobranym podczas biopsji gruboigłowej. [KRN 2022]

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby wg. przewodnika ESMO [ESMO przewodnik]:

- **wczesny rak piersi** - guz nie rozprzestrzenił się poza piers i węzły chłonne pachowe (stopień 0-IIA); nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu;
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** - guz rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (stopień IIB-III); u zdecydowanej większości pacjentów terapię rozpoczyna się od leczenia systemowego; w zależności od tego, jak daleko rozprzestrzenił się nowotwór, miejscowo zaawansowane guzy mogą być operacyjne albo nieoperacyjne (w takim przypadku operacja może być nadal wykonana, jeśli guz zmniejszy się po leczeniu systemowym);
- **przerzutowy rak piersi** - guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca (stopień IV); nieuleczalny, ale można go przez pewien czas skutecznie leczyć;

Termin „zaawansowany rak piersi” obejmuje zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Epidemiologia

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce. Zgodnie z danymi KRN, w 2019 roku, rak piersi stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet (19 620 kobiet; European Standard Population 2013 – ESP 2013: 95,2/100 tys.). W tym samym roku, rak piersi przyczynił się również do 6 951 zgonów kobiet (ESP 2013: 33,3) (rak piersi był drugą przyczyną zgonów nowotworowych, zaraz za rakiem płuca, i przyczynił się do 33,3% wszystkich zgonów nowotworowych kobiet). Wg danych KRN w Polsce rak piersi najczęściej występuje u osób w wieku 65-69 lat [KRN 2019, NIZP-PZH PIB 2022].

¹ <https://www.termedia.pl/onkologia/Potrojnje-ujemny-rak-piersi-TNBC-jest-nadzieja-na-nowa-terapie.48569.html>

Tabela 5. Zachorowalność i umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2019 roku w populacji kobiet [KRN]

Nowotwory piersi	Zachorowalność	Umieralność
Liczba przypadków w roku 2019	19 620	6 951
Współczynnik surowy	99.0	35.1
Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej	95.2	33.3
Odsetek wśród wszystkich nowotworów złośliwych	22.9%	15.1%
Prognozowana liczba przypadków w roku 2024	23 285	7 583
Prognozowany współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej dla 2024	106.8	33.5

Brak jest opublikowanych danych epidemiologicznych dla TNBC w Polsce. Zgodnie z danymi bazy SEER TNBC stanowi 8,86% zachorowań na raka piersi (dotyczy rasy białej, innej niż latynoska).

Poniżej przedstawiono oszacowania własne Agencji dotyczące zachorowalności według połączonych danych: (1) NFZ (SWIAD: dane 2014–I. połowa 2020; DiLO: dane 2015–2019; LEK: dane 2014– 1 połowa 2020; SMPT: dane 2004–10.2020), (2) KRN (dane 2010–2017), za lata 2015-2019, (3) rejestru zgonów. Wyniki w niniejszym raporcie zaprezentowano za lata 2018–2019.

Procedura przygotowania danych obejmowała: (1) wyznaczenie zbioru pacjentów pierwszorazowych z lat 2015-2019, (2) segmentację pacjentów pierwszorazowych ze względu na rodzaj nowotworu (nieprzerzutowy, przerzutowy) i fenotyp (ER+, ER-, HER2+, HER2-). Rodzaj nowotworu identyfikowano ścieżką leczenia pacjenta i ramowym czasem realizacji zdefiniowanych etapów terapii. Ponieważ status fenotypowy nie jest raportowany w żadnym z dostępnych źródeł danych populacyjnych w Polsce, identyfikacja fenotypu raka piersi opierała się w pełni na leczeniu specyficznym dla danego fenotypu. Zespół badawczy zdefiniował cztery kategorie fenotypowe raka piersi: ER-/HER2-; ER-/HER2+; ER+/HER2-; ER+/HER2+ w badanej kohorcie.

Tabela 6. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]

Wskazanie	Rok diagnozy	
	2018	2019
Pacjenci z rakiem piersi (ICD-10: C50)	20 576	21 192
Pacjenci z rakiem piersi ER-/HER2-	3 608	4 317
Pacjenci z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2-	369	412

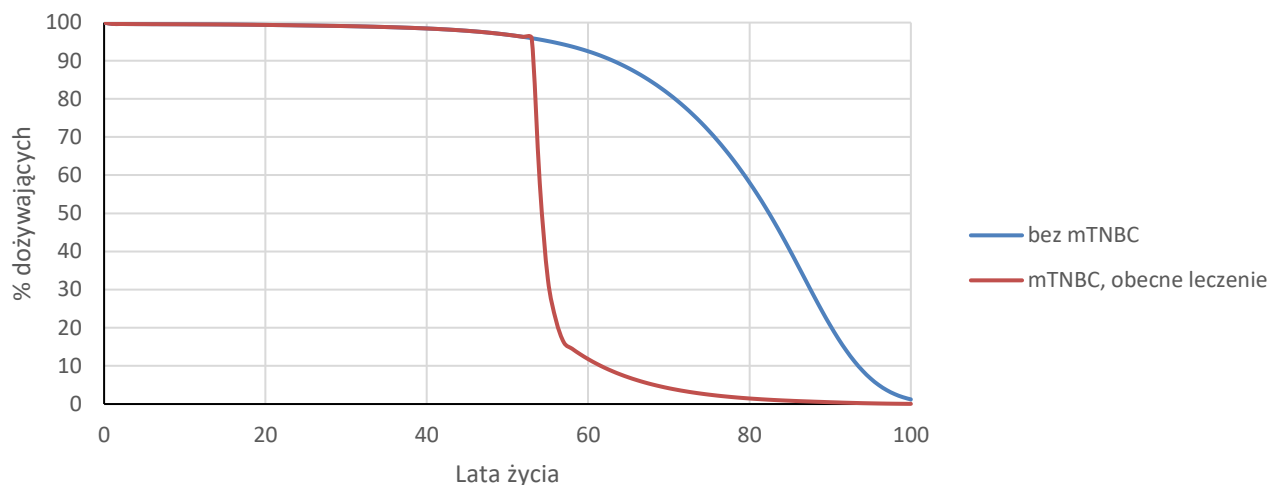
Skróty: HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. Human epidermal growth factor receptor 2), ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor).

Tabela 7. Charakterystyka populacji pacjentów z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]

Charakterystyka		Pacjenci z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2-	
		2018 (N = 369)	2019 (N = 412)
Wiek	Mediana	66 (25–92)	66 (29–91)
	<65 lat	163 (44,2%)	190 (46,1%)
Płeć	kobiety	334 (90,5%)	388 (94,2%)
	mężczyźni	35 (9,49%)	24 (5,83%)

Według oszacowań własnych Agencji TNBC miejscowo nawrotowy nieoperacyjny lub z przerzutami, z CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 10 i wcześniej nie leczony w związku z chorobą nowotworową z przerzutami odpowiada w Polsce za utratę 3 491 YLL (patrz również wykres poniżej, Rysunek 1).

Rysunek 1. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (mTNBC) [GUS, Keynote-522, oszacowanie Agencji].



Rokowanie

Obecnie standardową metodą leczenia chorych na trójjemnego raka piersi z przerzutami pozostaje w Polsce chemioterapia. Szacuje się jednak, że tylko 10 do 15 proc. pacjentów z TNBC reaguje na to leczenie, a czas bez pogorszenia choroby wynosi jedynie do 3 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla pacjentek z mTNBC leczonych konwencjonalną chemioterapią to 9–12 miesięcy².

W przypadku raka trójjemnego pięcioletnie przeżycie jest mniejsze niż w przypadku raków non-TNBC – odpowiednio 81,28% vs 86,50%. Jeśli weźmiemy pod uwagę przerzutowego TNBC wskaźnik ten wynosi już tylko 10,81% w porównaniu z 33,46% dla innych raków przerzutowych non-TNBC [HSU 2022].

Zaawansowany trójjemny rak piersi cechuje się niekorzystnym rokowaniem, ponieważ szybko staje się oporny na typowe leczenie chemioterapeutykami i radioterapią, a ponadto brak receptorów uniemożliwia stosowanie celowanej terapii hormonalnej oraz lekami ukierunkowanymi na blokowanie aktywności receptora HER2³.

Krzywe przeżycia OS (Kaplana Meiera) kohorty ER-/HER2- z przerzutowym rakiem piersi opracowane na podstawie oszacowania własnego Agencji według połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019) przedstawiono w Podrozdziale 4.3.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z miejscowo nawrotowym trójjemnym rakiem piersi				
[Redacted]	-	300	30	30

² <https://www.termedia.pl/onkologia/Potrojnie-ujemny-rak-piersi-TNBC-jest-nadzieja-na-nowa-terapię,48569.html>

³ <https://medicalprogress.pl/aktualnosci/immunoterapia-potrojnie-ujemnego-raka-piersi-id188>

[REDACTED]				
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej	ok.900	ok.588	ok.38% [tj. ok. 224]	ok.50% [tj. ok. 112]
Pacjenci z przerzutowym trójczynnym rakiem piersi				
[REDACTED]	-	1000	30	60
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej	ok.2400	ok.784	ok.38% [tj. ok 298]	ok.50% [tj. ok. 149]

Liczebność populacji z trójczynnym rakiem piersi spełniających kryteria populacji wnioskowanej wnioskodawca oszacował w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50), do którego dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na lata 2019-2022, opinie ekspertów klinicznych oraz [REDACTED]. Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej wyniosła około [REDACTED] i jest spójna z oszacowaniami Agencji (patrz Rozdział 6).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano bazy następujących towarzystw w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: triple-negative breast cancer guidelines, TNBC, breast cancer, treatment, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.12.2022 r.

Do niniejszego opracowania włączono 4 rekomendacje zagraniczne i międzynarodowe opublikowane w latach 2020–2022: PTOK 2020, ESMO 2021, ASCO 2021 i NCCN 2022.

Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN wskazują, że pembrolizumab stosuje się w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego trójczynnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie ma zaleceń dotyczących stosowania pembrolizumabu ponieważ pembrolizumab nie miał jeszcze rejestracji we wnioskowanym wskazaniu w momencie publikacji wytycznych.

Wszystkie zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z miejscowo nawrotowym trójczynnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami proponują chemioterapię jako leczenie z wyboru. Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN zalecają dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (m.in. pembrolizumabu) jako leczenie pierwszego rzutu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	W rakach trójczynnym u większości chorych należy zastosować CHT (I, A). U chorych na trójczynnym raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych na raka trójjąmego lub na podłożu mutacji BRCA1/2 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny (II, B).</p> <p>Jakość naukowych dowodów:</p> <p>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C – Wskazania określane indywidualnie</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p>Leczenie trójjąmego raka piersi (TNBC)</p> <p>Zasadne jest rozważenie pembrolizumabu + CHT u pacjentów z nowotworem zaawansowanym de novo/przerzutowym lub progresją choroby co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu (neo)adiuwantowej CHT w przypadku guza z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 [I, A].</p> <p>Można rozważyć pembrolizumab u pacjentów z nowotworami z wyraźnym dodatnim wynikiem PD-L1, jeśli nie byli oni narażeni na terapię ICI w poprzedniej linii leczenia lub nie mają dostępu do badania klinicznego.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu:</p> <p>W przypadku dodatniego wyniku PD-L1 preferowaną opcją jest CHT w skojarzeniu z ICI.</p> <p>W przypadku dodatniej liczby komórek PD-L1, atezolizumab plus nab-paklitaksel, gdzie DFI wynosi ≥ 12 miesięcy w krajach, w których zatwierdzono wskazanie [II, A].</p> <p>W przypadku CPS ≥ 10, pembrolizumab plus paklitaksel, nab-paklitaksel lub karboplatyna-gemcytabina, gdy DFI wynosi ≥ 6 miesięcy [I, A].</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Poziom zalecenia:</p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalnie zalecane;</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, generalnie niezalecane;</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.</p>
<p>NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie trójjąmego raka piersi (TNBC; T1–4, N0 lub N≥ 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Platyna (dla mutacji TNBC i linii zarodkowej BRCA1/2) - karboplatyna, cisplatyna. (kategoria 2A) • Sacituzumab govitecan-hziy (dla TNBC) <p>Leczenie trójjąmego raka piersi (TNBC) z ekspresją PD-L1, CPS ≥ 10 – w przypadku choroby nawracającej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub stadium IV (M1)</p> <p>Preferowana pierwsza linia leczenia</p> <p>Pembrolizumab + chemioterapia (nab-paklitaksel, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna) (kategoria 1)</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – Dowody wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p>Kategoria 2A – Dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p>Kategoria 2B – Dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p>Kategoria 3 – Dowody dowolnego poziomu, istnieje poważna różnica zdań NCCN, co do tego czy interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>ASCO 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Pacjentom z trójjąmym rakiem piersi z przerzutami z ekspresją ligandu 1 zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1-dodatni) i bez istniejących przeciwwskazań można zaproponować dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (atezolizumab plus nab-paklitaksel lub pembrolizumab plus chemioterapia) jako leczenie pierwszego rzutu. (Typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>Wysoka – Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</p> <p>Umiarkowana – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny.</p> <p>Niska – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</p> <p>Bardzo niska – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</p> <p>Siła zalecenia:</p> <p>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji. Słabe – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi skutkami, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad efektami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znaczna liczba nie.

Skróty: AKT – kinaza białkowa AKT; AUC - pole pod krzywą stężenia leku we krwi zależne od czasu (ang. *area under the curve*); BRCA1/2 – ludzkie geny supresorowe; CHT – chemioterapia; CPS – łączny pozytywny wynik (ang. *Combined Positive Score*); DFI – okres wolny od choroby; ER – receptor estrogenowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *Human epidermal growth factor receptor 2*); ICI – inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; i.v. – dożylnie; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu; p.o. - doustnie; PR – receptor progesteronowy; RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; TNBC – trójczłonowy rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[Redacted]	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie opcjonalne	Aktualnie u ok. 90% pacjentów stosuje się chemioterapię, pozostałe 10% nie kwalifikuje się do chemioterapii. Ekspert zwraca uwagę, że w pierwszej linii leczenia TNBC oprócz chemioterapii nie było dotychczas innych refundowanych metod leczenia (w drugiej i kolejnych liniach ew. sacituzumab govitecan).	Kapecytabina (aktualnie: 30%, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii: 20%; technologia najtańsza) Docetaksel (aktualnie: 50%, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii: 40%) Paklitaksel + karboplatyna + pembrolizumab (aktualnie: 0%, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii :30%; technologia najskuteczniejsza) Gemcytabina+ karboplatyna (aktualnie: 20%, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii: 10%) Źródło informacji: NCCN v.4 2022, Badanie Keynote-355

Skróty: TNBC - trójczłonowy rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Spośród leków zalecanych w chemioterapii TNBC w Polsce refundowane są schematy stosowane u pacjentów z rakiem piersi nawrotowym: paklitaksel albo docetaksel, karboplatynę z gemcytabiną lub kapecytabiną oraz u pacjentów z rakiem przerzutowym: dokсорubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii oraz docetaksel albo paklitaksel [Obwieszczenie MZ].

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka piersi. Aktualnie leczenie pembrolizumabem jest refundowane w Polsce w ramach następujących programów lekowych:

- 1) B.6. Leczenie chorych na raka płuca (icd-10: c34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45);
- 2) B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi;
- 3) B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).

W tabeli poniżej zaprezentowano udział w finansowaniu przez NFZ substancji czynnych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 (głównym lub współistniejącym wraz z rozszerzeniami), w ramach chemioterapii w latach 2020-2021. Nie są jednak dostępne informacje, które z niżej wymienionych substancji refundowane były u pacjentów z miejscowo nawrotowym trójczłonowym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami. Dane NFZ potwierdzają, że technologie wskazane przez wnioskodawcę stosowane są w realnej praktyce klinicznej w leczeniu raka piersi.

Tabela 11. Substancje czynne finansowane ze środków NFZ w latach 2021-2022 w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD: C50).

Substancja czynna	2020	2021	Razem
	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów	Unikalna liczba pacjentów
cyclophosphamidum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	9 897	10 081	18 516
doxorubicinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	8 224	8 413	15 458
paclitaxelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	7 988	7 923	14 534
docetaxelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	4 436	5 018	8 612
carboplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	2 718	3 278	5 410
capecytabinum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	3 034	3 000	4 996
fulvestrantum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	3 180	3 431	4 864
vinore binum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	1 041	871	1 667
epirubicini hydrochloridum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	659	646	1 227
doxorubicinum liposomanum nonpegylatum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	701	608	1 166
tamoxifenum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	802	794	1 083
gemcitabinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	627	559	1 057
fluorouracilum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	537	430	858
cisplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	458	442	830
vinore binum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	380	312	627
doxorubicinum liposomanum pegylatum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	129	139	246
methotrexatum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	132	101	215
etoposidum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	42	42	76
vincristini sulfas - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	33	14	41
ifosfamidum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	14	18	30

Określenie sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych

Paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, karboplatyna, kapecytabina, doksorubicyna i cyklofosfamid wchodzące w skład chemioterapii są objęte refundacją w ramach katalogu C (chemioterapia) [Obwieszczenie MZ]. Sposób i poziom finansowania poszczególnych technologii opcjonalnych ze środków publicznych przedstawia analiza wnioskodawcy (APD, 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

TNBC	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Nawrotowy	Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> • paklitakselu, • docetakselu, • karboplatyny z gemcytabiną, • kapecytabiny. 	Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu, wymienione przez eksperta w ankiecie oraz porównywane z wnioskowaną technologią w badaniu Keynote-355 i refundowane w Polsce	Wybór komparatora uznano za prawidłowy. Obecnie brak jest refundowanych, aktywnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu miejscowo nawrotowego trójmiejscowego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Wybór chemioterapii jako komparatora jest zgodny z wytycznymi postępowania terapeutycznego, jak i opiniami ekspertów.
Przerzutowy	Chemioterapia złożona z: <ul style="list-style-type: none"> • doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem, • doksorubicyny w monoterapii, • docetakselu, • paklitakselu. 		

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1)

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu klinicznym u 29% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu i u 35% pacjentów w ramieniu chemioterapii stosowano nab-paklitaksel, który nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, stosowane w Polsce docetaksel oraz kapecytabina nie stanowiły opcji terapeutycznej we włączonym badaniu klinicznym.

3.7. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.7.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu wnioskodawcy było zidentyfikowanie badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną i praktyczną pembrolizumabu we wnioskowanej populacji.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowym trójjemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag.
Interwencja	Pembrolizumab 200 mg/m ² co 3 tygodnie lub 400 mg/m ² co 6 tygodni w skojarzeniu z chemioterapią.	Pembrolizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Zgodnie z zapisami programu lekowego pembrolizumab może być stosowany w skojarzeniu z paklitaksemem lub kaboplatyną z gemcytabiną
Komparatory	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z paklitakselu, docetakselu, karboplatyny z gemcytabiną, lub kapecytabiny w przypadku raka nawrotowego. Placebo w skojarzeniu z chemioterapią złożoną z doksorubicyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii, docetakselu, lub paklitakselu w przypadku raka przerzutowego	Pembrolizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Pembrolizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana nie wyczerpuje kryteriów wykluczających. Kryteria wykluczenia powinny obejmować schematy chemioterapii niefinansowane w Polsce we wnioskowanej populacji.
Punkty końcowe	Skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, wskaźnik kontroli choroby. Jakość życia. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tyko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych. Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	Brak uwag.
Inne kryteria	Brak	Brak	Brak uwag

3.7.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca dokonał przeszukania baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD) w celu odnalezienia badań pierwotnych. Jako datę wyszukiwania podano 7 kwietnia 2022 roku.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzi wykorzystanie wyłącznie kwerend słownikowych w ramach wyszukiwania wolnotekstowego (przez TextWord). Zaproponowana przez wnioskodawcę strategia zawiera niepotrzebne powtórzenia w kwerendach.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w tych samych bazach i z wykorzystaniem poprawionej strategii wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 6 grudnia 2022 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.7.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją: Keynote-355.

3.7.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Cortes 2020, Cortes 2022 KEYNOTE-355</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez wnioskodawcę</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe badanie</p> <p>Interwencja Pembrolizumab + chemioterapia</p> <p>Komparator Placebo + chemioterapia</p> <p>Czas obserwacji Do 48 miesięcy, mediana czasu obserwacji: 44,1 miesiąca</p> <p>Hipoteza Superiority</p> <p>Liczba pacjentów ogólnie N=847 (ITT) Interwencja: n=566 Komparator: n=281</p> <p>Liczba pacjentów CPS\geq10 N=323 (ITT) Interwencja: n=220 Komparator: n=103</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli powyżej 18 r.ż. • Potwierdzony trójjumny rak piersi zdefiniowany wg ASCO/CAP. • Ukończone leczenie raka piersi w stadium I-III, jeśli było wskazane i minęło \geq6 miesięcy pomiędzy zakończeniem leczenia z zamiarem wyleczenia (np. data pierwotnej operacji guza piersi lub data podania ostatniej chemioterapii adiuwantowej) a pierwszym udokumentowanym miejscowym lub odległym nawrotem choroby. • Leczenie (neo)adiuwantową antracykliną, jeśli pacjent otrzymał leczenie systemowe w warunkach (neo)adiuwantowych, chyba że antracyklina była przeciwwskazana lub nie została uznana za najlepszą opcję leczenia pacjenta w opinii lekarza prowadzącego. • Co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa wg kryteriów RECIST 1.1. • Potwierdzony trójjumny rak piersi oraz ekspresja PD-L1 za pomocą badania immunohistochemicznego z próbki guza z lokalnie nawracającego nieoperacyjnego lub przerzutowego. • Stan sprawności pacjenta 0 lub 1 według skali ECOG w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie badanym lekiem w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. • Poprzednia terapia skierowana przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2 lub przeciw innemu receptorowi limfocytów T. • Brak powrotu do zdrowia po zdarzeniach niepożądanych spowodowanych wcześniej stosowaną terapią. • Neuropatia w stopniu \geq2. • Czynna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat. • Rozpoznanie niedoboru odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu ostatniego tygodnia. • Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. • Historia niezakaźnego zapalenia płuc wymagająca gl kortykosteroidów lub trwające zapalenie płuc. • Wirus niedoboru odporności. • Śródmiąższowa choroba płuc. • Gruźlica. • Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C. • Zastoinowa niewydolność serca klasy II-IV lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy do randomizacji. • Jakakolwiek aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego. 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) • czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. duration of response) • zdarzenia niepożądane (AE, ang. adverse events) • jakość życia

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. *Combined Positive Score*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*), PD-L2-ligand receptora programowanej śmierci 2 (ang. *programmed death receptor ligand 2*)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4. AKL wnioskodawcy.

3.7.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano narzędzie RoB 2 oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Ocena jakości badań wnioskodawcy została oceniona jako poprawna.

Wyniki włączonego badania pierwotnego cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Badanie było sponsorowane przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca jako ograniczenie wskazał fakt, iż dotychczas opublikowane wyniki badania Keynote-355 nie obejmują pojedynczych punktów końcowych, takich jak wskaźnik kontroli choroby (DCR) oraz wskaźniki jakości życia QLQ-C30 i QLQ-BR23.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii różnił się pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora. W związku z odmienną skutecznością poszczególnych schematów chemioterapii brak pełnej odpowiedniości schematów między ramionami badania stanowi ograniczenie analizy.

Prognoza w zakresie wyników zdrowotnych pacjentów z TNBC jest związana ze stadium choroby w momencie diagnozy. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy struktury diagnoz TNBC w badaniu klinicznym względem populacji polskiej. W opinii analityków Agencji nie jest pewne czy wyniki badania klinicznego pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną w Polsce.

We włączonym badaniu klinicznym stosowano nab-paklitaksel w schematach chemioterapii (u 28,6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu i u 35,0% pacjentów w ramieniu placebo), który nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka piersi w Polsce. W związku z odmienną skutecznością schematów chemioterapii nie jest pewne czy wyniki analizy wnioskodawcy pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

3.7.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Głównym ograniczeniem analizy wskazanym przez wnioskodawcę jest brak innych badań klinicznych dla pembrolizumabu we wnioskowanej populacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.1.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu Keynote-355 było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1.

Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych:

- wyniki dla PFS definiowanego jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pochodzą z pośredniej analizy (11 grudnia 2019, mediana czasu obserwacji 25,9 miesiąca dla grupy pembrolizumabu i chemioterapii oraz 26,3 miesiąca dla placebo i chemioterapii) (Cortes 2020),
- wyniki OS definiowanego jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny pochodzą z końcowej analizy danych (15 czerwca 2021, mediana czasu obserwacji 44,1 miesiąca). (Cortes 2021a)

Wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki końcowe pochodzące z publikacji niepełnotekstowej Cortes 2021a. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową Cortes 2022 prezentującą ostateczne wyniki badania Keynote-355 (data odciążenia danych 15 czerwca 2021), w związku z czym wszędzie, gdzie było to możliwe przedstawiano wyniki z tej publikacji.

Przeżycie całkowite

Populacja pacjentów z PD-L1 CPS \geq 10 stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią uzyskała medianę OS równą 23,0 miesiące (95% przedział ufności [CI], 19,0 do 26,3) vs. 16,1 miesiące (95%CI: 12,6–18,8) w populacji pacjentów u których stosowano placebo i chemioterapię. HR wyniósł 0,73 (95%CI: 0,55–0,95; p=0,00185), co zgodnie z ustalonym wcześniej kryterium istotności statystycznej dla analizy końcowej (poziom alfa 0,0227), oznacza że **dodanie pembrolizumabu do chemioterapii spowodowało istotnie dłuższe przeżycie całkowite niż sama chemioterapia**. Ryzyko zgonu w grupie interwencji było o 27% mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Analiza przeżycia całkowitego, dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana [mies.]	95%CI	N	Mediana [mies.]	95%CI	HR (95%CI)	Wartość p
Zgony pacjentów z PD-L1 CPS \geq 10	220	23,0	19,0; 26,3	103	16,1	12,6; 18,8	0,73 (0,55; 0,95)	0,00185

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1), ChT – chemioterapia, HR- iloraz hazardów (hazard ratio)

Przeżycie wolne od progresji

Populacja pacjentów z PD-L1 CPS \geq 10 stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią uzyskała medianę PFS równą 9,7 miesiąca vs. 5,6 miesiąca w grupie chemioterapii. HR wyniosło 0,66 (95%CI: 0,50–0,88; p=0,0018), co wskazuje że **dodanie pembrolizumabu do chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 34% w porównaniu do grupy kontrolnej**. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Analiza przeżycia wolnego od progresji, dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT			Różnica efektu	
	N	Mediana	95%CI	N	Mediana	95%CI	HR (95%CI)	Wartość p
Pacjenci z PD-L1 CPS\geq10	220	9,7	7,6; 11,3	103	5,6	5,3; 7,5	0,66 (0,50; 0,88)	0,0018

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1), ChT – chemioterapia, HR- iloraz hazardów (hazard ratio)

Odpowiedź na leczenie

U pacjentów z PD-L1 CPS \geq 10 potwierdzona obiektywna odpowiedź wystąpiła u 116 osób (52,7%) w grupie chemioterapii pembrolizumabem vs. u 42 (40,8%) w grupie placebo+chemioterapii. **Odpowiedź na leczenie była istotna statystycznie na korzyść interwencji względem komparatora** (OR 1,62 (95%CI: 1,01–2,06) p=0,0460 NNT= 9). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Populacja	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR [^]		RD [^]		NNT [^] (95%CI)
			OR (95%CI)	Wartość p	RD (95%CI)	Wartość p	
Pacjenci z PD-L1 CPS\geq10	116/220 (52,7%)	42/103 (40,8%)	1,62 (1,01; 2,06)	0,0460	0,12 (0;0,24)	0,043	9(5;255)

[^] obliczenia własne Agencji

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1), ChT – chemioterapia, OR- iloraz szans (odds ratio), NNT- liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi (u pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie) była dłuższa w ramieniu interwencji (12,8 mies.) niż w ramieniu komparatora (7,3 mies.). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Populacja	Pembrolizumab + ChT			Placebo + ChT		
	n/N	Mediana [mies.]	95%CI	n/N	Mediana [mies.]	95%CI
Pacjenci z PD-L1 CPS\geq10	116/220	12,8	1,6; 45,9+	42/103	7,3	1,5; 46,6+

Skróty: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor ligand 1), ChT – chemioterapia

4.1.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W populacji pacjentów otrzymującej leczenie (N=843), najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w ramieniu interwencji i komparatora to: anemia (49,1% vs. 45,9%), neutropenia (41,1% vs. 38,1%) oraz mdłości (39,3% vs. 41,3%). Ogólnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w tym \geq 3 stopnia istotnie częściej występowały w grupie interwencji niż komparatora.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji występowały w przypadku:

- niedoczynności tarczycy (OR=5,69 (2,82; 11,47) p=0,001,)
- nadczynności tarczycy (OR= 4,13 (1,23; 13,85) p=0,021).

W przypadku obu powyższych zdarzeń niepożądanych o nasileniu \geq 3 stopnia różnice te jednak nie były istotne statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Wyniki analizy bezpieczeństwa (wyniki komparatywne na podstawie obliczeń własnych Agencji)

Punkt końcowy	Stopnie	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	NNH (95%CI)
---------------	---------	--------------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------

Punkt końcowy	Stopnie	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Wszystkie	wszystkie	541/562 (96,3%)	267/281 (95,0%)	1,35 (0,68; 2,7) p=0,394	-
	≥3 stopnia	383/562 (68,1%)	188/281 (66,9%)	1,06 (0,78; 1,44) p=0,715	-
Anemia	wszystkie	276/562 (49,1%)	129/281 (45,9%)	1,14 (0,85; 1,52) p=0,38	-
	≥3 stopnia	93/562 (16,5%)	41/281 (14,6%)	1,16 (0,78; 1,73) p=0,464	-
Neutropenia	wszystkie	231/562 (41,1%)	107/281 (38,1%)	1,13 (0,85; 1,52) p=0,398	-
	≥3 stopnia	167/562 (29,7%)	84/281 (29,9%)	0,99 (0,73; 1,36) p=0,958	-
Mdłości	wszystkie	221/562 (39,3%)	116/281 (41,3%)	0,92 (0,69; 1,23) p=0,584	-
	≥3 stopnia	9/562 (1,6%)	4/281 (1,4%)	1,13 (0,34; 3,69) p=0,843	-
Łysienie	wszystkie	186/562 (33,1%)	94/281 (33,5%)	0,98 (0,73; 1,33) p=0,918	--
	≥3 stopnia	5/562 (0,9%)	3/281 (1,1%)	0,83 (0,2; 3,51) p=0,802	-
Zmęczenie	wszystkie	161/562 (28,6%)	84/281 (29,9%)	0,94 (0,69; 1,29) p=0,707	-
	≥3 stopnia	16/562 (2,8%)	7/281 (2,5%)	1,15 (0,47; 2,82) p=0,765	-
Spadek liczby neutrofilii	wszystkie	126/562 (22,4%)	74/281 (26,3%)	0,81 (0,58; 1,13) p=0,208	-
	≥3 stopnia	98/562 (17,4%)	57/281 (20,3%)	0,83 (0,58; 1,19) p=0,315	-
Wzrost ALT	wszystkie	115/562 (20,5%)	46/281 (16,4%)	1,31 (0,9; 1,92) p=0,155	-
	≥3 stopnia	34/562 (6,0%)	13/281 (4,6%)	1,33 (0,69; 2,56) p=0,397	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
Wszystkie	wszystkie	149/562 (26,5%)	18/281 (6,4%)	5,27 (3,16; 8,8) p<0,001	5 (5;7)
	≥3 stopnia	30/562 (5,3%)	0/281 (0,0%)	32,25 (1,96; 529,32) p=0,015	19 (14;30)
Niedoczynność tarczycy	wszystkie	89/562 (15,8%)	9/281 (3,2%)	5,69 (2,82; 11,47) p= p<0,001	8 (7;12)
	≥3 stopnia	2/562 (0,4%)	0/281 (0,0%)	2,51 (0,12; 52,48) p=0,553	-
Nadczynność tarczycy	wszystkie	24/562 (4,3%)	3/281 (1,1%)	4,13 (1,23; 13,85) p=0,021	32(20;88)
	≥3 stopnia	1/562 (0,2%)	0/281 (0,0%)	1,5 (0,06; 37,04) p=0,803	-
Zapalenie płuc	wszystkie	14/562 (2,5%)	0/281 (0,0%)	14,88 (0,88; 250,41) p=0,061	-
	≥3 stopnia	6/562 (1,1%)	0/281 (0,0%)	6,58 (0,37; 117,15) p=0,2	-
Zapalenie jelita grubego	wszystkie	10/562 (1,8%)	4/281 (1,4%)	1,25 (0,39; 4,04) p=0,704	-
	≥3 stopnia	2/562 (0,4%)	0/281 (0,0%)	2,51 (0,12; 52,48) p=0,553	-
Silne reakcje skórne	wszystkie	10/562 (1,8%)	1/281 (0,4%)	5,07 (0,65; 39,82) p=0,122	-
	≥3 stopnia	10/562 (1,8%)	0/281 (0,0%)	10,7 (0,62; 183,25) p=0,102	-

Skróty: OR - iloraz szans (ang. odds ratio), NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), ChT – chemioterapia.

4.1.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

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

W dniu 23.12.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda). Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w aneksie 12 .

4.2. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego w skojarzeniu z chemioterapią jako wskazanie do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego

trójmiejowego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badania Keynote-355 (Cortes 2020) oraz wstępne wyniki końcowe pochodzące z doniesienia niepełnotekstowego Cortes 2021a. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową Cortes 2022 prezentującą ostateczne wyniki tego badania (data odcięcia danych 15 czerwca 2021). W związku z czym wszędzie, gdzie było to możliwe przedstawiano wyniki z tej publikacji.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu Keynote-355 było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1. Pozostałe punkty końcowe dotyczyły odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeń niepożądanych.

Wyniki badań RCT dotyczące skuteczności

Przeżycie całkowite

Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią uzyskała medianę OS równą 23,0 miesiące (95%CI: 19,0–26,3) vs. 16,1 miesiące (95%CI: 12,6–18,8) dla populacji pacjentów u których stosowano placebo i chemioterapię. Ryzyko zgonu w grupie interwencji było o 27% mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną. **Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii spowodowało istotnie dłuższe przeżycie całkowite niż sama chemioterapia (HR=0,73 (95%CI: 0,55–0,95; p=0,00185).**

Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS we wnioskowanej populacji pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 9,7 miesiąca vs. 5,6 miesiąca w grupie placebo-chemioterapia. **Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby lub zgonu o 34% w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,66 (95%CI: 0,50–0,88; p=0,0018)).**

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie była istotnie statystycznie lepsza w grupie interwencji względem komparatora (OR=1,62 (95%CI: 1,01–2,06) p=0,0460 NNT= 9).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi (oceniany u pacjentów u których wystąpiła odpowiedź na leczenie) był dłuższy w ramieniu interwencji (mediana 12,8 mies.) niż w ramieniu komparatora (mediana 7,3 mies.).

Analiza dodatkowa Agencji

Poniższa tabela prezentuje charakterystykę populacji nowo zdiagnozowanych osób z rakiem piersi w Polsce, opracowaną na podstawie oszacowań własnych Agencji, zestawioną z charakterystyką populacji badania Keynote-355.

Tabela 20. Charakterystyka populacji pacjentów z de novo przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN] oraz charakterystyka populacji badania Keynote-355

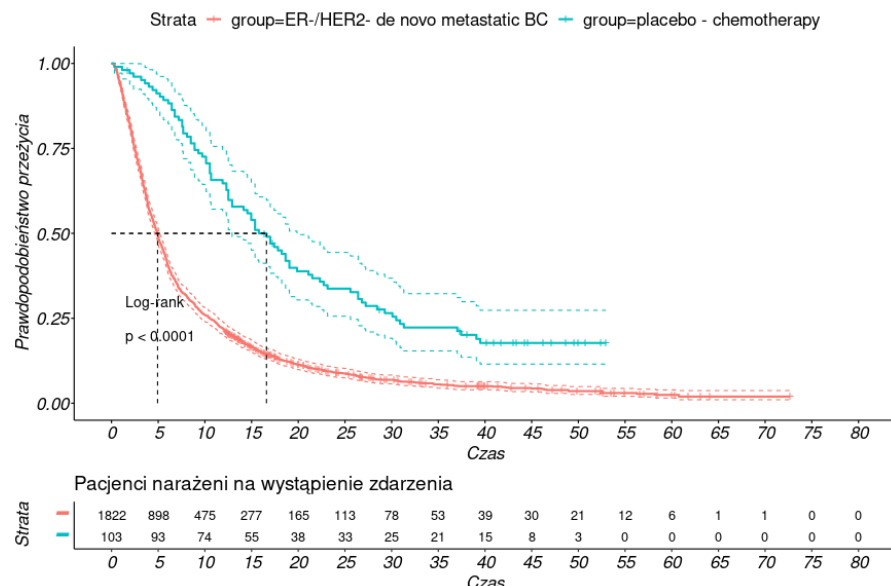
Charakterystyka		Polska [NFZ, KRN]		Keynote-355 PD-L1 combined positive score ≥ 10	
		Pacjenci z de novo przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2-		Pembrolizumab (N=220)	Chemioterapia (N=103)
		2018 (N = 369)	2019 (N = 412)		
Wiek	Mediana	66 (25–92)	66 (29–91)	52 (44–62)	55 (43–63)
	<65 lat	163 (44,2%)	190 (46,1%)	178 (81%)	79 (77%)

Struktura populacji Polskiej i badania Keynote-355 dla komparatora wskazuje na różnice w medianie wieku i udziale osób <65 lat. W opinii analityków Agencji nie jest pewne czy wyniki badania klinicznego pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.

Poniżej zaprezentowano krzywe Kaplana Meiera przeżycia całkowitego (OS) polskiej kohorty ER-/HER2- z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi (opracowanie własne Agencji na podstawie połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019)) oraz kohorty z badania Keynote-355 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia). Analiza wyników wskazuje, że populacja polska charakteryzuje się istotnie krótszym przeżyciem całkowitym niż populacja oceniana w badaniu. Istnieje ryzyko że skuteczność pembrolizumabu

w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-355.

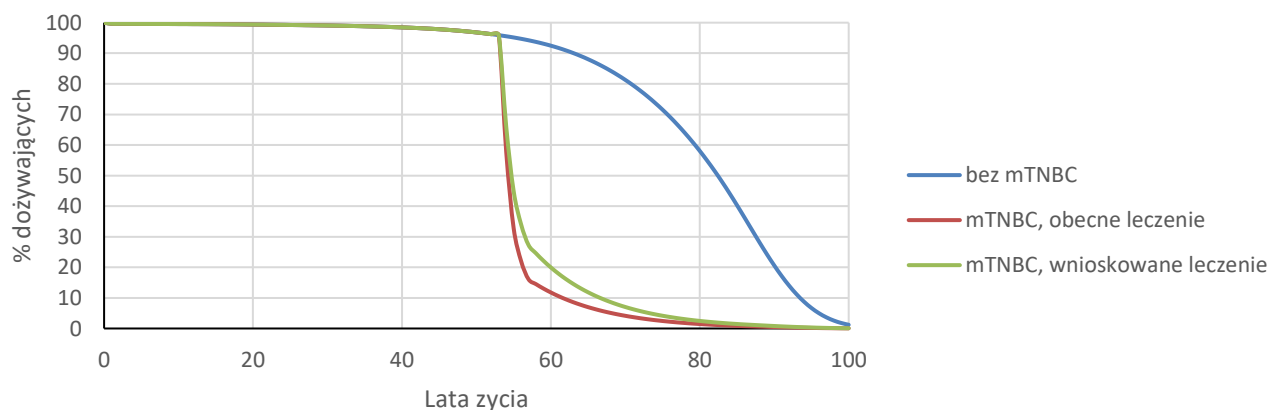
Rysunek 2. Przeżycie całkowite. Krzywa Kaplana Meiera dla kohorty ER-/HER2- z de novo przerzutowym rakiem piersi (oszacowanie własne Agencji według połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019) oraz kohorty z badania Keynote-355 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia)).



Skróty: group=ER-/HER2- de novo-metastatic BC - kohorta pacjentów ER-/HER2- z pierwotnie przerzutowym rakiem piersi opracowana na podstawie oszacowania własnego Agencji według połączonych danych NFZ i KRN (2015-2019); group=Placebo-chemotherapy – kohorta pacjentów z badania Keynote-355 ramienia komparatora, tj. Placebo + chemioterapia.

Diagnoza zgodna z wnioskowanym wskazaniem odpowiada w Polsce za utratę ok. 3 491 YYL. Wprowadzenie do terapii pembrolizumabu wiązałyby się ze zmniejszeniem utraty YYL o ok. 6% (Rysunek 3).

Rysunek 3. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (mTNBC).



Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Cortes 2022 w populacji pacjentów otrzymującej leczenie (N=843), najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w ramieniu interwencji i komparatora to: anemia (49,1% vs. 45,9%), neutropenia (41,1% vs. 38,1%) oraz mdłości (39,3% vs. 41,3%). Ogólnie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym w tym ≥ 3 stopnia istotnie częściej występowały w grupie interwencji niż komparatora. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść interwencji występowały w przypadku: niedoczynności tarczycy (OR=5,69 (2,82; 11,47) p=0,001,) i nadczynności tarczycy (OR=4,13 (1,23; 13,85) p=0,021). W przypadku obu powyższych zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia różnice te jednak nie były istotne statystycznie.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca błędnie stwierdza, iż „Zdarzenia niepożądane były mierzone w ogólnej populacji ITT, tj. u 847 pacjentów”. Do analizy bezpieczeństwa nie zostało włączonych czterech pacjentów z ramienia interwencji którzy nie otrzymali leczenia.

Odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii różnił się pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora. W związku z odmienną skutecznością schematów chemioterapii w leczeniu pacjentów z TNBC brak pełnej odpowiedniości schematów chemioterapii między ramionami badania stanowi ograniczenie analizy.

Prognoza w zakresie wyników zdrowotnych pacjentów z TNBC jest związana ze stadium choroby w momencie diagnozy. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy struktury diagnoz przerzutowego TNBC w badaniu klinicznym względem populacji polskiej. W opinii analityków Agencji nie jest pewne czy wyniki badania klinicznego pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną w Polsce.

We włączonym badaniu klinicznym stosowano nab-paklitaksel w schematach chemioterapii (u 28,6% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu i u 35,0% pacjentów w ramieniu placebo), który nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka piersi w Polsce. W związku z odmienną skutecznością schematów chemioterapii w leczeniu pacjentów z TNBC nie jest pewne czy wyniki analizy wnioskodawcy pozwalają na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

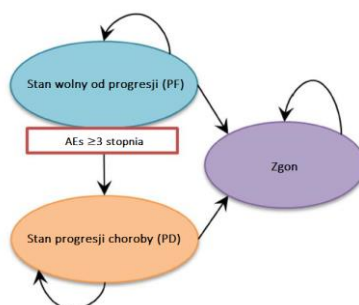
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. Pembrolizumab porównywano z chemioterapią. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatników (NFZ + pacjent).

Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: chorobę bez progresji, progresję choroby i zgon. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, ustalonym na 35 lat.

Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność przyjęto w oparciu o badanie Keynote-355 (dane z poziomu pacjenta – dane wewnętrzne Wnioskodawcy). W celu ekstrapolacji danych przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu leczenia (ToT) poza okres obserwacji w badaniu wyniki modelowano przez dopasowanie różnych rozkładów parametrycznych (Weibulla, wykładniczego, log-normalnego, log-logistycznego, Gomperta, Gamma i uogólnionego Gamma).

Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, przyjęto na podstawie danych raportowanych w badaniu Keynote-355. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z dowolnej przyczyny.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ

i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. W przypadku wariantu [REDAKTOWANE], wykorzystano dane przekazane przez wnioskodawcę. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL, w wytycznych PTOK) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego.

Użyteczności stanów zdrowia

Jako główne źródło użyteczności wykorzystano dane raportowane w badaniu Keynote-355 (badanie, w przypadku którego uwzględniona populacja odpowiada wnioskowanej), w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.

Rozważono trzy podejścia do definiowania użyteczności stanu zdrowia na podstawie: czasu do śmierci pacjenta (analiza podstawowa); stanu zdrowia, tj. statusu progresji; stanu zdrowia oraz występowania zdarzeń niepożądanych.

Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	Pembrolizumab	Chemioterapia	Pembrolizumab	Chemioterapia
Koszt leczenia [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt [QALY]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ICUR [zł/QALY]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Skróty: [REDAKTOWANE] QALY- lata życia skorygowane o jakość (*quality adjusted life years*), ICUR- inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (*incremental cost utility ratio*)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce chemioterapii jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR wyniósł [REDAKTOWANE]. Wartość ta znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (175 926 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z uwzględnieniem w analizie badań randomizowanych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Pewność oszacowań testowano w ramach deterministycznej (scenariuszowa) i probabilistycznej analiz wrażliwości.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowań:

- dla analizy [REDAKTOWANE];
- dla analizy [REDAKTOWANE].

W opinii analityków Agencji analiza wrażliwości wnioskodawcy nie pozwoliła na pełną ocenę skrajnych oszacowań analizy ekonomicznej z uwagi na nieoptymalne założenia przyjęte w wariancie podstawowym.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Ramię interwencji uwzględniło zastosowanie nab-paklitakselu, który nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Ramię komparatora uwzględniło zastosowanie nab-paklitakselu, który nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Niska wartość analizy wrażliwości wnioskodawcy z uwagi na błędną identyfikację scenariusza najbardziej prawdopodobnego, tj. analizy podstawowej.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu nie budziła zastrzeżeń analityków Agencji. Struktura modelu została również pozytywnie oceniona przez inne Agencje HTA (NICE 2022, CADTH 2022).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS) wpływał na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu pembrolizumabu. Analogiczne zastrzeżenie do analiz MSD zgłosił NICE (NICE 2022).

Zastrzeżenia Agencji budzi brak uwzględnienia czułości i swoistości oznaczenia ekspresji PD-L1 u pacjentów. Testy diagnostyczne obciążone są ryzykiem błędu detekcji i wystąpieniem oznaczeń fałszywie dodatnich (tj. uzyskanie pozytywnego wyniku testu u pacjenta bez lub z niewystracającą ekspresją PD-L1) oraz oznaczeń

falszywie ujemnych (tj. uzyskanie negatywnego wyniku testu u pacjenta z ekspresją PD-L1 z CPS>10). Pacjenci z oznaczeniem fałszywie dodatnim charakteryzują niską odpowiedzią na leczenie przy wysokich kosztach terapii.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną. Ocenę konwergencji była niemożliwa z uwagi na brak opublikowanych analiz ekonomicznych, dostępnych na dzień złożenia wniosku. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

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

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z zastrzeżeniami do analizy wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania, które powinny być traktowane jako analiza podstawowa. Przy obliczeniach korzystano z modelu wnioskodawcy i przy wykorzystaniu założeń wnioskodawcy z wyjątkiem:

- Zmiany wyboru krzywych modelowania przeżycia. Agencja przeprowadziła rekonstrukcję krzywych przeżycia i ekstrapolację poza okres obserwacji w badaniu. Krzywe o najlepszym dopasowaniu zidentyfikowano na podstawie kryterium informacyjnego AIC i BIC. Analizę podstawową oparto o model log-logistyczny dla OS i model log-normalny dla PFS.
- Aktualizacji tablic trwania życia dla populacji Polski (za 2021 rok; GUS 2022)

Modyfikacja założeń wnioskodawcy wpłynęła na znaczne () podwyższenie oszacowania ICUR: zmiana z () na () (Tabela 23).

Największy wpływ na zmianę oszacowań miała zmiana modelowania krzywej przeżycia.

Analitycy Agencji przeprowadzili analizę wrażliwości uwzględniając zmianę wyboru krzywych modelowania przeżycia zgodnie z propozycją raportu NICE, patrz Rysunek 5; NICE 2022). Przyjęte założenia wpłynęły na ponad dwukrotne podwyższenie ICUR do ().

Rysunek 5. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej wg NICE (NICE 2022). Kolorem niebieskim oznaczono zakres preferowanego doboru parametrów w modelu.

		Company base-case	EA 1	EA 2	EA 3	EA 4	EA 5	EA 6 - ERG preferred	ASA 1	ASA 2	ASA 3	ASA 4	ASA 5
OS	Pembro+	Lognormal	Weibull	Log normal	Log normal	Log normal	Log normal	Weibull	Exponential	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
	Taxanes	Log-logistic	Weibull	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Weibull	Exponential	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
PFS	Pembro+	KM 9W + Weibull	KM 9W + Weibull	Weibull	KM 9W + Weibull	KM 9W + Weibull	KM 9W + Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
	Taxanes	KM 9W + Lognormal	KM 9W + Lognormal	Log normal	KM 9W + Lognormal	KM 9W + Lognormal	KM 9W + Lognormal	Log normal	Lognormal	Log normal	Log normal	Log normal	Log normal
TTD	Pembro+	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull
	Taxanes	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic	Log-logistic
	Atezolizumab+	TTD assumed equal to PFS	TTD assumed equal to PFS	TTD assumed equal to PFS	PFS HR applied to pembro+ TTD model	TTD assumed equal to PFS	TTD assumed equal to PFS	PFS HR applied to pembro+ TTD model	PFS HR applied to pembro+ TTD model	PFS HR applied to pembro+ TTD model	PFS HR applied to pembro+ TTD model	assumed equal to pembro plus nab-paclitaxel TTD	PFS HR applied to pembro+ TTD model

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkową analizę wrażliwości uwzględniając swoistość testu diagnostycznego detekcji ekspresji PD-L1, przy założeniu, że w ramieniu pembrolizumabu pacjenci z oznaczeniem prawdziwie pozytywnym będą uzyskiwali efekty i koszty jak dla ramienia pembrolizumabu, a pacjenci z oznaczeniem fałszywie pozytywnym będą uzyskiwali efekty jak dla ramienia chemioterapii przy kosztach jak dla pembrolizumabu. Z uwagi na niską dostępność badań walidujących oznaczenie ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem piersi, swoistość i czułość testu przyjęto na poziomie 0,99 [Torlakovic 2020]. Dodatkowe założenie wpłynęło na nieznaczne zwiększenie ICUR do ().

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia Agencji

Parametr		
	Pembrolizumab	Chemioterapia
Koszt leczenia (w tym koszt pembrolizumabu) [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Cena progowa		

Skróty: QALY, lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years); ICUR, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia Agencji: modelowanie zgodnie z założeniami NICE (NICE 2022, Rysunek 5).

Parametr		
	Pembrolizumab	Chemioterapia
Koszt leczenia (w tym koszt pembrolizumabu) [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Cena progowa		

Skróty: QALY- lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years); ICUR, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia Agencji: uwzględnienie swoistość testu diagnostycznego detekcji ekspresji PD-L1.

Parametr		
	Pembrolizumab	Chemioterapia
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Skróty: QALY, lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years); ICUR, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

5.4. Komentarz Agencji

Oszacowania w analizie wnioskodawcy oceniono jako mało wiarygodne i mało prawdopodobne do wystąpienia w warunkach rzeczywistych. Wnioskodawca błędnie zidentyfikował scenariusz analizy podstawowej i nie uwzględnił scenariusza najbardziej prawdopodobnego w swojej analizie.

W związku z powyższymi Agencji przeprowadziła własne obliczenia do analizy ekonomicznej poprzez modyfikację niektórych założeń (zastosowanie ekstrapolacji krzywych przeżycia zgodnie z założeniami NICE, aktualizacja tablic przeżycia GUS) i przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy. Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł i jest od oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych.

Kraj (referencje)	Scenariusz	Δ QALY	Δ Kosztów [zł]	ICUR [zł/QALY]
Kanada (CADTH 2022)	Analiza podstawowa	0,72	495 556 (CA\$142 093)	641 395 (CA\$198 317/QALY)
Wielka Brytania (NICE 2022)	ICUR utajniony	-	-	-

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pembrolizumabu w leczeniu miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

W analizie porównano skutki finansowe scenariuszy: istniejącego (stosowanie standardowej chemioterapii) oraz nowego (stosowanie pembrolizumabu). Pembrolizumab dostępny byłby dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i zakwalifikowany do finansowania w ramach istniejącej grupy limitowej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Koszty związane ze stosowaniem pembrolizumabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy). Zmianę kosztów związanych z utworzeniem nowego programu lekowego oszacowano uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne – koszty związane z zakupem leków (koszt substancji czynnych stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia), przeprowadzeniem testów PD-L1, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Analizowano wariant minimalny i maksymalny oszacowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych i opinii ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o liczbę chorych z nowotworem złośliwym piersi w Polsce (dane KRN) ważoną odsetkiem chorych z TNBC w poszczególnych stadiach choroby (oszacowanie ekspertów),

W kolejnym kroku liczebność populacji stosującej pembrolizumab szacowano przejęciem rynku w kolejnych latach (oszacowania ekspertów).

Zastrzeżenia Agencji budzi oszacowanie liczebności populacji docelowej głównie na podstawie opinii ekspertów z pominięciem dowodów naukowych o wyższej klasyfikacji, np. badań populacyjnych i danych międzynarodowych baz i danych NFZ (RWD).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej zestawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy.

W wariantcie podstawowym wnioskodawcy dodatkowe obciążenia budżetu związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą

odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu pembrolizumabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio).

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Skróty: NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowania w większości oparto o opinie eksperckie, pomijając dane literaturowe, RWD.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy jest niewystarczający do uwzględnienia wszystkich zmian rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowania oparto wyłącznie o opinie eksperckie, pomijając zmiany rynku obserwowane dla innych programów lekowych w chorobach onkologicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nd	Pierwszy lek włączany do programu lekowego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił w oszacowaniach danych NFZ w wystarczającym zakresie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zastrzeżenia Agencji przyjęta przez wnioskodawcę metodyka oszacowania liczebności populacji pacjentów, którzy będą stosowali pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca oparł głównie o opinie ekspertów z pominięciem dowodów naukowych wyższej klasyfikacji, np. badań populacyjnych, międzynarodowych baz danych i danych NFZ (RWD).

Oszacowania w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy pomijają konieczność zaokrąglenia wartości liczebności pacjentów do pełnych liczb w górę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił oszacowania w wariacie minimalnym i maksymalnym opartym o alternatywne oszacowania liczebności populacji stosującej pembrolizumab w I i II roku refundacji (Tabela 30).

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy ().

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs wariant podstawowy	II rok, PLN	Zmiana vs wariant podstawowy
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analicy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przy założeniu częstości występowania raka trójjemnego na podstawie danych SEER oraz oszacowania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach na podstawie już istniejących programów lekowych (B.50, B.53, B.56, B.58, B.72, B.79).

Pomimo przyjęcia alternatywnych wartości parametrów oszacowania Agencji są zbieżne z oszacowaniem wnioskodawcy. W związku z tym analitycy odstąpili od przedstawiania szczegółowych wyników.

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania analizy wpływu na budżet wskazują na [] po stronie płatnika publicznego wynoszące [] zł w pierwszym roku refundacji i ponad [] w drugim roku refundacji. Prawie [] wydatków wynika z kosztów nabycia pembrolizumabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie [] w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej da pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka nowych pacjentów włączanych do programu i długiego pozostawania w programie pacjentów dobrze odpowiadających na terapię.

Finansowanie pembrolizumabu będzie się wiązało z [].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

Tabela 31 Roczny koszt refundacji obecnych preparatów — na podstawie danych z DGL (styczeń-sierpień 2022)

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

[Redacted content]

Tabela 32 Prognozowany roczny koszt refundacji uwzględnionych preparatów przy założeniu 75% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów.

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

[Redacted content]

Tabela 33. Podsumowanie rocznych oszczędności.

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

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, który odniósł się do części zapisów.

Ekspert

[REDACTED] zgłosił uwagę do kryteriów wyłączenia (punkt 5.) z programu. Ekspert zaproponował usunięcie zapisów dotyczących leczenia wczesnego raka piersi, który nie jest przedmiotem niniejszego wniosku.

„Obniżenie sprawności:

- a) do stopnia 2–4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego raka piersi,
 - b) do stopnia 3–4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego raka piersi
- program nie dotyczy wczesnego raka piersi – wykreślić punkt a.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu miejscowo nawracającego nieoperacyjnego lub przerzutowego trójjemnego raka piersi u dorosłych, u których łączny wynik dodatni (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie przechodzili chemioterapii w związku z chorobą przerzutową przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda, pembrolizumab, triple-negative breast cancer, triple-negativem mammakarzinom, un cancer du sein triple négatif. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z leczenia w skojarzeniu z obecnie dostępnymi lekami np. z atezolizumabem. W rekomendacji wydanej przez CADTH 2022 opisano dokładne warunki jakie trzeba spełnić żeby lek Keytruda podlegał refundacji oraz wskazano w jakich sytuacjach należy przerwać leczenie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (Pembrolizumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 Decyzja nr 2022.0434/DC/SEM z dnia 17 listopada 2022 r.	Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi, nieoperacyjnym lub miejscowo nawracającym rakiem piersi z przerzutami, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.	Opinia na rzecz odnowienia pozwolenia na wcześniejszy dostęp do leku w następującym wskazaniu: Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo nawrotowym, nieoperacyjnym lub przerzutowym trójjemnym rakiem piersi, w tym z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 , którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej. Poprzednie pozwolenie na dostęp, wydane 4 listopada 2021 r. które zostało wydane na okres 12 miesięcy, zostaje przedłużone na okres kolejnych 12 miesięcy od notyfikacji niniejszej decyzji. <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nadal nie ma odpowiednich metod leczenia dla rozważanego wskazania. • Lek przeznaczony jest do leczenia poważnej choroby, która powoduje niepełnosprawność, dlatego nie można odkładać wdrożenia leczenia • KEYTRUDA (pembrolizumab) w rozważanym wskazaniu nadal jest lekiem innowacyjnym.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2022 Wytyczne dotyczące technologii nr TA801 z dnia 29 czerwca 2022 r.</p>	<p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawracającego, nieoperacyjnego lub przerzutowego trójjemnego raka piersi</p>	<p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zalecany jako opcja w leczeniu miejscowo nawracającego, nieoperacyjnego lub przerzutowego trójjemnego raka piersi u dorosłych, u których łączny wynik dodatni (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p>Zalecenie to nie ma wpływu na leczenie pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią, które rozpoczęto w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby korzystające z leczenia wykraczającego poza to zalecenie, mogą kontynuować je bez zmian w stosunku do ustaleń dotyczących finansowania, które obowiązywały przed opublikowaniem niniejszych wytycznych.</p> <p>Uwaga: zgodnie z wnioskiem złożonym do NICE pembrolizumab może być podawany maksymalnie przez dwa lata.</p> <p><u>Uzadanie:</u> Leczenie ww. wskazaniu obejmuje chemioterapię, taką jak docetaksel lub paklitaksel, lub atezolizumab z immunoterapią nab-paklitakselem.</p> <p>Istnieje niezaspokojona potrzeba alternatywnych metod leczenia dla osób, które nie mogą otrzymać leczenia w skojarzeniu z atezolizumabem. Pembrolizumab z paklitakselem lub nab-paklitakselem to kolejna immunoterapia, którą można zaproponować pacjentom. Producent zaproponował połączenie pembrolizumabu w sytuacji, gdy guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS 10 lub więcej.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że w porównaniu z paklitakselem, skojarzenie pembrolizumabu wydłuża czas przed pogorszeniem stanu pacjenta oraz wydłuża jego życie.</p> <p>Szacunki opłacalności dla kombinacji pembrolizumabu w porównaniu z paklitakselem i docetakselem mieszczą się w granicach tego, co NICE uważa za dopuszczalne w zakresie wykorzystania zasobów NHS, dlatego zaleca się pembrolizumab w ww. wskazaniu.</p> <p>NHS październik 2022 r. - Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMMG)</p> <p>NHS jest prawnie zobowiązany do finansowania i pozyskiwania leków oraz zabiegów zalecanych przez NICE. Wszystkie leki przeciwnowotworowe z pozytywną oceną NICE są dopuszczone do stosowania w Greater Manchester.</p>
<p>G-BA 2022 Decyzja nr BAz W 31.05.2022 B6 z dnia 5 maja 2022 r.</p>	<p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawracającego, nieoperacyjnego lub przerzutowego, trójjemnego raka piersi z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (łączny wynik dodatni [CPS] ≥ 10) u dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.</p>	<p>Produkt Keytruda jest wskazany w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego, nieoperacyjnego lub przerzutowego, trójjemnego raka piersi z guzami wykazującymi ekspresję PD-L1 (łączna ocena dodatnia [CPS] ≥ 10) u dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w leczeniu choroby z przerzutami.</p> <p>Zatwierdzenie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią nie ogranicza komponentu chemioterapii. W związku z tym można rozważyć różne schematy leczenia w odniesieniu do składu chemioterapii.</p> <p>Na podstawie dokumentacji dostarczonej przez producenta oraz opinii IQWiG, G-BA wskazuje na większą skuteczność zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z nab-paklitakselem lub paklitakselem w porównaniu z terapią nab-paklitakselem lub paklitakselem.</p> <p>Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia pembrolizumabem powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalistów chorób wewnętrznych, hematologów, onkologów oraz specjalistów w dziedzinie ginekologii i położnictwa posiadających doświadczenie w leczeniu dorosłych chorych na raka piersi.</p>
<p>HIS/SMC 2022 Decyzja nr SMC2460 z dnia 9 września 2022 r.</p>	<p>Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu miejscowo nawrotowego, nieoperacyjnego lub przerzutowego trójjemnego raka piersi u dorosłych, u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p>	<p>Scottish Medicines Consortium (SMC) oceniło produkt leczniczy Keytruda i zaleca jego stosowanie w obrębie NHS Scotland.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Lek Keytruda (pembrolizumab) zostaje dopuszczony do ograniczonego stosowania w obrębie NHS Scotland, w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu trójjemnego raka piersi miejscowo nawracającego, nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10 i którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.</p> <p><u>Ograniczenie SMC:</u> pembrolizumab do stosowania w połączeniu z paklitakselem lub nab-paklitakselem. Leczenie pembrolizumabem może być stosowane maksymalnie przez dwa lata. W randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą (Ketnote-355) pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią znacznie poprawił czas przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowity czas przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią. Zalecenia mają zastosowanie wyłącznie w kontekście uzgodnień zatwierdzonych w ramach programu NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), za którymi przemawiają wyniki w zakresie opłacalności, na których oparto decyzję.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2022 Rekomendacja zwrotu kosztów PC0295-000 z dnia 15 grudnia 2022 r.</p>	<p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo nawracającym, nieoperacyjnym lub przerzutowym trójjemnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej i u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 (CPS ≥ 10) (określone za pomocą testu)</p>	<p>CADTH zaleca refundację pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo nawracającym, nieoperacyjnym lub przerzutowym trójjemnym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej i u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 [CPS] ≥ 10), określono za pomocą testu.</p> <p><u>Warunki refundacji:</u></p> <p>I. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią powinno być refundowane w przypadku rozpoczęcia leczenia u pacjentów, u których występują wszystkie poniższe cechy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo nawracający, nieoperacyjny rak piersi, którego nie można leczyć z zamiarem całkowitego wyleczenia lub rak piersi z przerzutami • nieleczony wcześniej chemioterapią w przerzutowym lub nieuleczalnym miejscowo zaawansowanym stadium • potwierdzony TNBC, zgodnie z definicją najnowszych wytycznych ASCO/CAP • guzy PD-L1 dodatnie (CPS ≥ 10) • co najmniej 6-miesięczny odstęp między zakończeniem leczenia z zamiarem wyleczenia a pierwszym udokumentowanym miejscowym lub odległym nawrotem choroby <p>II. Pacjenci, którzy mieliby zostać włączeni do leczenia pembrolizumabem nie mogą mieć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzutów do OUN (pacjenci w trakcie leczenia lub ze stabilnymi przerzutami do OUN powinni zostać zakwalifikowani do leczenia) • przeciwwskazań klinicznych do immunoterapii (leczenie pacjentów z chorobą autoimmunologiczną zależy od decyzji lekarza prowadzącego leczenie) <p>III. Pacjenci powinni być w dobrym stanie ogólnym.</p> <p><u>Przerwanie leczenia:</u></p> <p>I. Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji choroby klinicznej • nieakceptowalnej toksyczności <p>Pembrolizumab powinien być refundowany maksymalnie przez 35 cykli (200 mg co 3 tygodnie), 18 cykli (400 mg co 6 tygodni) lub 2 lata, w zależności od tego, który okres jest dłuższy. Chemioterapia może być kontynuowana po tym czasie.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią powinien być przepisywany przez lekarzy posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu raka piersi. Leczenie powinno być prowadzone w instytucjach posiadających doświadczenie w podawaniu leków w ramach immunoterapii.</p>

Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CAP – College of American Pathologists, CPS – skala łącznego wyniku wartości dodatnich (ang. *Combined Positive Score*), CT – la Commission de la Transparence), G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, HIS – Healthcare Improvement Scotland, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*), SMC – Scottish Medicines Consortium, TNBC – trójjemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Analiza weryfikacyjna dotyczy wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 0590154932512, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w wskazaniu: *miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.*

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce. Zgodnie z danymi KRN, w 2019 roku, rak piersi stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet (19 620 kobiet; ESP 2013: 95,2/100 tys.). W tym samym roku, rak piersi przyczynił się również do 6 951 zgonów kobiet (ESP 2013: 33,3) (rak piersi był drugą przyczyną zgonów nowotworowych, zaraz za rakiem płuca, i przyczynił się do 33,3% wszystkich zgonów nowotworowych kobiet). Wg danych KRN w Polsce rak piersi najczęściej występuje u osób w wieku 65-69 lat [KRN 2019, NIZP-PZH PIB 2022]. KRN nie wskazuje informacji w zakresie zachorowalności i umieralności dla TNBC. Zgodnie z danymi bazy SEER TNBC stanowi 8,86% zachorowań na raka piersi (dotyczy rasy białej, innej niż latynoska).

W świetle oszacowania Agencji opracowanego na podstawie połączonych danych z NFZ i KRN (za lata 2015-2019) w 2019 r. noworozpoznanych pacjentów ER-/HER2- było o Polsce 4 317, z czego z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi (dalej mTNBC) 412. Według dodatkowych oszacowań własnych Agencji mTNBC odpowiada w Polsce za utratę 3 491 YLL (ang. years of life lost – utracone lata życia).

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN wskazują, że pembrolizumab stosuje się w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. W polskich wytycznych PTOK 2020 nie ma zaleceń dotyczących stosowania pembrolizumabu ponieważ pembrolizumab nie miał jeszcze rejestracji we wnioskowanym wskazaniu w momencie publikacji wytycznych. Wszystkie zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z miejscowo nawrotowym trójjemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami proponują chemioterapię jako leczenie z wyboru. Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN zalecają dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (m.in. pembrolizumabu) jako leczenie pierwszego rzutu.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce. Refundowane schematy stosowane u pacjentów z rakiem piersi nawrotowym to: paklitaksel albo docetaksel, karboplatyna z gemcytabiną lub kapecytabina; u pacjentów z rakiem przerzutowym: doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii, docetaksel i paklitaksel [Obwieszczenie MZ]. Wybór chemioterapii jako komparatora jest zgodny z wytycznymi postępowania terapeutycznego, jak i opiniami ekspertów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-355 na podstawie publikacji Cortes (2020) oraz wstępne wyniki końcowe pochodzące z doniesienia niepełnotekstowego Cortes 2021a. Analitycy Agencji odnaleźli publikację pełnotekstową Cortes 2022 prezentującą ostateczne wyniki tego badania (data odcięcia danych 15 czerwca 2021) i włączyli je do analizy.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1. Pozostałe punkty końcowe dotyczyły odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeń niepożądanych.

Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło na istotnie statystycznie:

- dłuższe przeżycie całkowite (HR 0,73 (95%CI: 0,55–0,95) p=0,002).
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,66 (95%CI: 0,50–0,88) p=0,0018).

- zwiększenie odpowiedzi na leczenie (OR 1,62 (95%CI: 1,01–2,06) p=0,0460).

Diagnoza zgodna z wnioskowanym wskazaniem odpowiada w Polsce za utratę ok. 3 491 YLL. Wprowadzenie do terapii pembrolizumabu wiązałyby się ze zmniejszeniem utraty YLL o ok. 6%.

Porównanie charakterystyki pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce i włączonych do badania klinicznego wykazało:

- polska populacja charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym odsetkiem pacjentów poniżej 65 roku życia,
- przeżycie całkowite polskich pacjentów leczonych chemioterapią było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w grupie chemioterapii w badaniu Keynote-355.

Istnieje ryzyko że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-355.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu był akceptowalny. Najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia, neutropenia oraz mdłości. Istotne statystycznie różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=5,27 (95%CI: 3,16–8,8) p<0,001), w tym ≥ 3 stopnia (OR=32,25 (95%CI: 1,96–529,32) p=0,015) oraz niedoczynność tarczycy (OR=5,69 (95%CI: 2,82–11,47) p=0,001,) i nadczynność tarczycy (OR=4,13 (95%CI: 1,23–13,85) p=0,021).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowania w analizie wnioskodawcy oceniono jako mało wiarygodne i mało prawdopodobne do wystąpienia w warunkach rzeczywistych. Wnioskodawca nie uwzględnił scenariusza najbardziej prawdopodobnego w analizie podstawowej.

Obliczenia własne Agencji obejmowały modyfikację niektórych założeń (zastosowanie ekstrapolacji krzywych przeżycia zgodnie z założeniami NICE i analizą własną Agencji, aktualizacja tablic przeżycia GUS) przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy.

Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest [redacted] i skuteczniejsze. [redacted]

[redacted] (Tabela 23). Szacowana **wartość progowa ceny zbytu netto** przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, **wyniosła** [redacted].

Analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowania ICUR. Zakres wyników [redacted]

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] po stronie płatnika publicznego wynoszące [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji. Prawie [redacted] wydatków wynika z kosztów nabycia pembrolizumabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego będzie [redacted] w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka nowych pacjentów włączanych do programu i długiego pozostawania w programie pacjentów dobrze odpowiadających na terapię.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, który odniósł się do części zapisów.

Ekspert [redacted]

[redacted] zgłosił uwagę do kryteriów wyłączenia (punkt 5.) z programu. Ekspert zaproponował usunięcie zapisów dotyczących leczenia wczesnego raka piersi, który nie jest przedmiotem niniejszego wniosku.

„Obniżenie sprawności:

- a) do stopnia 2–4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego raka piersi,
 - b) do stopnia 3–4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego raka piersi
- program nie dotyczy wczesnego raka piersi – wykreślić punkt a.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022, HIS/SMC 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę pembrolizumab we wnioskowanej populacji jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (Austria, Belgia, Holandia, Niemcy, Szwecja) na 31 wskazanych. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych warunków refundacji. Konsultacje Agencji z płatnikiem w Austrii wskazują, że pembrolizumab nie jest refundowany w Austrii, a jedynie finansowany ze środków funduszy chorobowych ubezpieczenia społecznego. Finansowanie jest imienne i wymaga wcześniejszej zgody głównego lekarza funduszu chorobowego.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
Populacja docelowa w raporcie różni się od uzgodnionej w ramach programu lekowego: konieczne jest uzgodnienie opisu populacji docelowej z zaakceptowaną wersją programu lekowego we wszystkich analizach (§4-6 Rozporządzenia);	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
Rozdział opisujący epidemiologię jest w całości przekreślony oraz nie uwzględniono informacji o zachorowalności (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia)	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla wnioskowanej interwencji (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia), tj. kryteria selekcji badań w zakresie interwencji są szersze od wskazanej opisem programu lekowego. Kryterium dotyczące interwencji wskazuje możliwość stosowania dowolnego rodzaju chemioterapii, co jest niezgodne z określonym w programie lekowym schematem leczenia. Dotyczy również analizy ekonomicznej.	Nie	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia w zakresie zastosowanych zapisów kryteriów selekcji. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla technologii alternatywnych (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy włączono badanie niespełniające założonych a priori kryteriów włączenia, tj. obejmujące schemat leczenia nab-paklitakselem, który nie jest w Polsce finansowany w leczeniu raka piersi. Dotyczy również analizy ekonomicznej.	Nie	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia w zakresie wyboru technologii alternatywnych. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
Przegląd nie zawiera pełnej charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt. 5 Rozporządzenia) w zakresie kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, procedury przypisania osób badanych do technologii, dokładnej charakterystyki grupy osób badanych.	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
Analiza ekonomiczna		
Arkusze kalkulacyjny analizy ekonomicznej zawiera błędy i nie pozwala na powtórzenie wszystkich obliczeń, m.in. wyświetla komunikaty #ARG! (§ 5 ust. 2 pkt 7).	Tak	Wnioskodawca przekazał funkcjonujący arkusz kalkulacyjny.
Nie zawiera analizy podstawowej lub wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt. 1-2 Rozporządzenia) uwzględniającej stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgodnie z badaniem klinicznym, tj. przez maksymalnie dwa lata.	Tak	Wnioskodawca przekazał oszacowania.
Nie zawiera analizy podstawowej lub wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt. 1-2 Rozporządzenia) uwzględniającej dobre praktyki w zakresie modelowania krzywych przeżycia (por. NICE TA801).	Tak	Wnioskodawca przekazał oszacowania.
Nie zawiera przeglądu badań użyteczności i zestawienia wyników zdrowotnych (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia);	Tak	Wnioskodawca przekazał oszacowania.
Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia). Analiza podstawowa zakłada odmienne odsetki stosowania poszczególnych schematów chemioterapii pomiędzy ramieniem interwencji i ramieniem komparatora.	Tak	Wnioskodawca przekazał oszacowania.
Analiza podstawowa nie zawiera pełnego oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych (§ 6 ust. 1-2 Rozporządzenia) wynikających z konieczności identyfikacji pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10. W szczególności analiza nie uwzględnia czułości i swoistości oznaczenia	Nie	Wnioskodawca wskazał, że oszacowanie nie jest możliwe. Agencja przeprowadziła własne oszacowania.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
ekspresji PD-L1 oraz kosztów i wyników zdrowotnych leczenia pacjentów z oznaczeniem fałszywie dodatnim i fałszywie ujemnym.		
Analiza wpływu na budżet		
Analiza wpływu na budżet nie została oszacowana we właściwym horyzoncie czasowym (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia). Proponowany przez wnioskodawcę, dożywotni schemat dawkowania pembrolizumabu będzie wpływał na akumulację pacjentów leczonych w programie lekowym. W związku z powyższym dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i oszacowania wydatków związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii.	Nie	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia w zakresie zastosowanego horyzontu analizy. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
Analiza nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania oraz tabelarycznego zestawienia wartości , na podstawie których dokonano oszacowań (puste tabele) (§ 6 ust.1 pkt 7,8 Rozporządzenia)	Tak	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia we wskazanym zakresie.
Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet nie został zaimplementowany (§ 6 ust. 1 pkt 10).	Tak	Wnioskodawca przekazał funkcjonujący arkusz kalkulacyjny.
Analiza racjonalizacyjna		
Nie zawiera oszacowań, z których wynika, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań pozwoli uwolnić kwotę deklarowaną w analizie wpływu na budżet (§ 7. ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia). Proponowane przez wnioskodawcę oszczędności nie są możliwe do osiągnięcia z uwagi na potencjalne wykorzystanie ich na refundację pembrolizumabu we wczesnym raku piersi (sprawa nr: PLR.4500.1261.2022)	Tak	Wnioskodawca przekazał uzupełnienie zgodnie z prośbą Agencji.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Tabela 37 Źródła

Źródła badań pierwotnych	
KEYNOTE-355 (Cortes 2022)	Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid, Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer(KEYNOTE-355); N Engl J Med 2022;387:217-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809
Wytuczne kliniczne	
ASCO 2021 (Stany Zjednoczone)	Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update DOI: 10.1200/JCO.21.01374 Journal of Clinical Oncology 39, no. 35 (December 10, 2021) 3938-3958. Published online July 29, 2021. PMID: 34324366
ESMO 2021 (Europa)	ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 19 October 2021 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext
NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2022 — June 21, 2022 https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients
PTOK 2020 (Polska)	Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej na podstawie: Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
Pozostałe źródła	
KEYNOTE-355 (Cortes 2020)	Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Holgado E., Iwata H., Masuda N., Otero M.T., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhao J., Aktan G., Karantza V., Schmid P.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020; 396(10265): 1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
Cortes 2021a	Cortés, J., Rugo, H.S., Cescon, D.W., Im, S., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Perez-Garcia, J., Iwata, H., Masuda, N., Torregroza Otero, M., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W., Schmid, P. "LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC." Annals of Oncology 2021 (32): S1289-S1290. doi: 10.1016/annonc/annonc741
ChPL Keytruda	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
HSU 2022	Hsu, JY., Chang, C.J. & Cheng, J.S. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. Sci Rep 12, 729 (2022)
KRN	http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/#q
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych, dostęp on-line: https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363
Medical Progress	https://medicalprogress.pl/aktualnosci/immunoterapia-potrojnie-ujemnego-raka-piersi-id188
NICE 2022	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10417
Termedia	https://www.termedia.pl/onkologia/Potrojnie-ujemny-rak-piersi-TNBC-jest-nadzieja-na-nowa-terapię,48569.html
Torlakovic 2020	Torlakovic, Emina, Hyun J. Lim, Julien Adam, Penny Barnes, Gilbert Bigras, Anthony W. H. Chan, Carol C. Cheung, i in. „Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy”. Modern Pathology 33, nr 1 (2020): 4–17. https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4 .

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

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

<p>[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]</p>		
--	--	--

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
8) [REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Skróty: AspAT – aminotransferaza asparaginowa, badanie ECHO – Echokardiografia (ang. *echocardiography*), CDK4/6 – inhibitor kinazy 4/6 zależnej od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase 4/6*), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CPS – łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*), CTC-AE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EKG – Elektrokardiografia, ER – receptor estrogenowy (ang. *estrogen receptor*), FSH – Folikulotropina (ang. *follicle-stimulating hormone*), fT4 – wolna tyroksyna (bez białek), HER2 – receptor drugiego ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, IHC – badanie immunohistochemiczne, ISH – hybrydyzacja kwasów nukleinowych in situ (ang. *in situ hybridization*), LH – hormon luteinizujący, LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*), MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death-ligand 1*), PgR – receptor progesteronowy (ang. *progesterone receptor*), RTG – radiografia (ang. *radioisotope thermoelectric generator*), T4 – tyroksyna, TK – tomografia komputerowa, TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*), TSH – hormon tyreotropowy (ang. *thyroid stimulating hormone*), USG – ultrasonografia, WHO- Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization).

Spis Tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]	10
Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]	10
Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania	11
Tabela 4. Wnioskowane wskazanie	11
Tabela 5. Zachorowalność i umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2019 roku w populacji kobiet [KRN].....	14
Tabela 6. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN].....	14
Tabela 7. Charakterystyka populacji pacjentów z pierwotnie (de novo) przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN].....	14
Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych.....	15
Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	16
Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych	18
Tabela 11. Substancje czynne finansowane ze środków NFZ w latach 2021-2022 w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD: C50).	19
Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru	19
Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
Tabela 15. Analiza przeżycia całkowitego, dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT	23
Tabela 16. Analiza przeżycia wolnego od progresji, dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT	24
Tabela 17. Odpowiedź na leczenie dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT	24
Tabela 18. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT	24
Tabela 19 Wyniki analizy bezpieczeństwa (wyniki komparatywne na podstawie obliczeń własnych Agencji)	24
Tabela 20. Charakterystyka populacji pacjentów z <i>de novo</i> przerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN] oraz charakterystyka populacji badania Keynote-355.....	26
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej.....	30
Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.....	31
Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia Agencji [redacted]	33
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia Agencji ([redacted]): modelowanie zgodnie z założeniami NICE (NICE 2022, Rysunek 4).	33
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia Agencji ([redacted]): uwzględnienie swoistość testu diagnostycznego detekcji ekspresji PD-L1.	33
Tabela 26. Zestawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych.	33
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji	35
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy	35
Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	35

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy ()	36
Tabela 31 Roczny koszt refundacji obecnych preparatów — na podstawie danych z DGL (styczeń-sierpień 2022)	37
Tabela 32 Prognozowany roczny koszt refundacji uwzględnionych preparatów przy założeniu 75% redukcji ceny w stosunku do obecnych preparatów	37
Tabela 33. Podsumowanie rocznych oszczędności	37
Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (Pembrolizumab)	39
Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	42
Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami	46
Tabela 37 Źródła	49
	50

Spis Rysunków

Rysunek 1. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (mTNBC) [GUS, Keynote-522, oszacowanie Agencji].....	15
Rysunek 2. Przeżycie całkowite. Krzywa Kaplana Meiera dla kohorty ER-/HER2- z de novo przerzutowym rakiem piersi (oszacowanie własne Agencji według połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019) oraz kohorty z badania Keynote-355 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia)).....	27
Rysunek 3. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (mTNBC).	27
Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy.	29
Rysunek 5. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej wg NICE (NICE 2022). Kolorem niebieskim oznaczono zakres preferowanego doboru parametrów w modelu.	32