



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego**

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

we wskazaniu:

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4231.3.2022

Data ukończenia: 05.12.2022

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 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 (MSD Polska Sp. z o.o.).

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 (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. 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
BRCA1/2	ludzkie geny supresorowe
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	College of American Pathologists
CD	cena detaliczna
CHT	chemioterapia
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. 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 (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years)
HE	hematoksylina i eozyna
SLNB	biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy)
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)
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)
PgR	receptor progesteronowy (ang. progesterone receptor)
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)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological complete response, pCR),
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)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference),

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	31
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	36
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	37
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	37
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	38
5.4.	Komentarz Agencji	39
5.4.1.	Dane wejściowe do modelu	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	41
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	41
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	43
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	43
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	43
6.4.	Komentarz Agencji	44
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	45
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	47
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	48
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	50
11.	Kluczowe informacje i wnioski	51
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	54
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	55
14.	Źródła.....	56
15.	Załączniki.....	58
	Spis Tabel	65
	Spis Rysunków	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.10.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1261.2022.20.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 jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.
-

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 problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w tym analiza racjonalizacyjna)
-

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 27.10.2022 r., znak PLR.4500.1261.2022.20.PTO (data wpływu do AOTMiT 27.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenia urzędowej ceny zbytu:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.11.2022, znak WS.4231.2.2022.DD. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. W dniu 06.12.2022 r. wnioskodawca poinformował Agencję pismem, iż weryfikacja zgodności analiz z rozporządzeniem została dokonana na podstawie roboczych analiz załączonych przez wnioskodawcę omyłkowo do wniosku wraz ze wskazaniem umieszczenia przez wnioskodawcę prawidłowej dokumentacji w SOLR w dniu 23.05.2022 r. Po analizie uzupełnień i stwierdzeniu dalszego niespełnienia wymagań, ponownie skierowano pisma do wnioskodawcy (WS.4231.3.2022.DD, z dnia 06.12.2022 r. oraz 16.12.2022 r.). Uzupełnienia analiz zostały przekazane Agencji w dniu 14.12.2022 r., a następnie 27.12.2022 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 Keytruda (pembrolizumabum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda (pembrolizumabum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda (pembrolizumabum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda (pembrolizumabum) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [REDACTED], Warszawa 2022
- Uzupełnienie z dnia 02.12.2022 do raportu HTA „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 30.11.2022 (WS.4231.3.2022.DD).
- Uzupełnienie z dnia 14.12.2022 do raportu HTA „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 06.12.2022 (WS.4231.3.2022.DD).
- Uzupełnienie z dnia 27.12.2022 do raportu HTA „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 16.12.2022 (WS.4231.3.2022.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, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.
Dawkowanie	Dawka pembrolizumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (neoadjuwantowym) i następnie w monoterapii (adjuwantowym): 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni.
Droga podania	Wlew dożylny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikro środowisku guza.

Skróty: 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 – opis skrócony [ChPL Keytruda]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Numer pozwolenia: EU/1/15/1024/002, data wydania pierwszego pozwolenia: 17.07.2015, data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.03.2020, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Trójujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u> 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 trójujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego trójujemnego 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. 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 m krosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, rak przełyku, rak endometrium, rak szyjki macicy
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Pembrolizumab nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w przedmiotowym 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]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]				

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W programie finansuje się sekwencję leczenia: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) kontynuowane jako leczenie (adiuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p> <p>16)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>7)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>3)</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C50 – nowotwór złośliwy piersi

Rak piersi to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który rozwija się miejscowo w piersi oraz daje przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu) [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).

Termin raka trójujemnego, tj. TNBC (ang. triple-negative breast cancer), określa podtyp nowotworu piersi, który charakteryzuje się brakiem receptorów steroidowych - estrogenowego i progesteronowego - oraz nadekspresji HER-2 [Ryś-Bednarska 2012].

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-HER2.

Klasyfikacja

Rozróżnienie podtypów nowotworu jest bardzo istotne dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych i zastosowania odpowiednich metod leczenia.

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

- **wczesny rak piersi** - guz nie rozprzestrzenił się poza pierś 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 zmniejszył 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.

Podział molekularny

Podział molekularny jest ważny dla ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego. Obejmuje on ocenę:

- ekspresji receptorów estrogenowych;
- ekspresji receptorów progesteronowych;
- statusu receptora HER-2;
- ekspresji Ki-67, który jest markerem proliferacji komórek.

[Stec 2019].

Podział wg klasyfikacji pTNM raka piersi

Ze względu na kryteria kwalifikacji do wnioskowanego uzupełnienia programu lekowego B.9. poniżej zaprezentowano wyłącznie część klasyfikacji pTNM odnoszącą się do populacji docelowej (tj. *Kliniczny stopień zaawansowania: T1c przy jednoczesnym N1-N2 lub T2-T4 przy jednoczesnym N0-N2*).

Tabela 5. Część klasyfikacji pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [PTOK 2020]

pT	
T1	T1c Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
T4c	T4a + T4b
T4d	Rak zapalny
pN	
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek
N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
N0(mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi	Mikroprzerzuty > 0,2 mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
N1c	N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym > 2 mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych

Skróty: AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, HE — hematoksylina i eozyna, IHC — badanie immunohistochemiczne, SLNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. sentinel lymph node biopsy), T4 – tyroksyna.

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].

Tabela 6. 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 7. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]

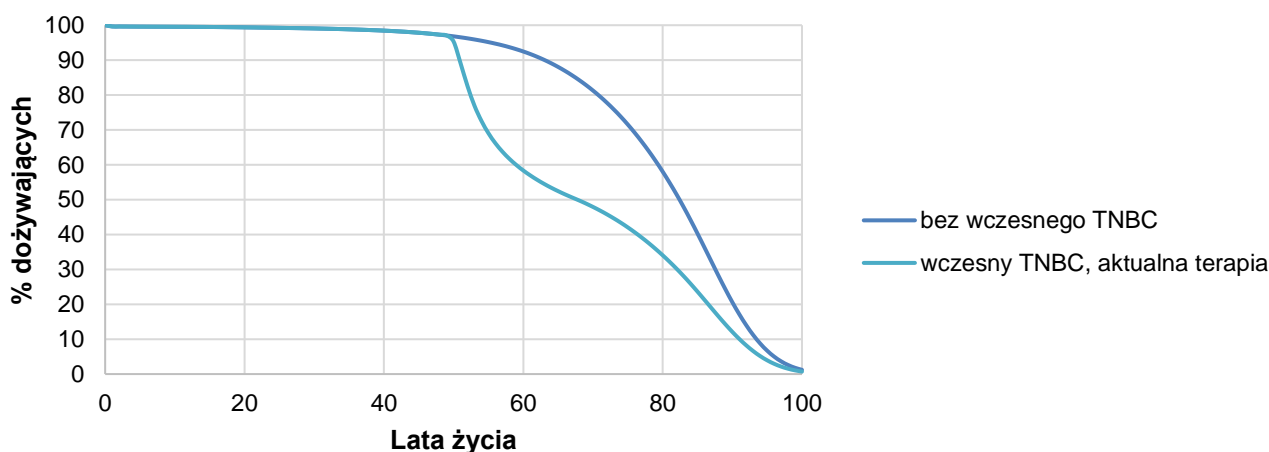
Wskazanie	Rok diagnozy	
	2018	2019
Pacjenci z rakiem piersi (ICD-10: C50)	20 576	21 192
Pacjenci z rakiem piersi ER-/HER2-	3 608	4 317
Pacjenci z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym)	3 239	3 905

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

Tabela 8. Charakterystyka populacji pacjentów z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym) według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]

Charakterystyka		Pacjenci z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym)	
		2018	2019
Wiek	Mediana	62 (13–100)	60 (21–96)
	<65 lat	1907 (58,9%)	2454 (62,8%)
Płeć	kobiety	3185 (98,3%)	3841 (98,4%)
	mężczyźni	54 (1,7%)	64 (1,6%)

Według oszacowań własnych Agencji wczesny TNBC odpowiada w Polsce za utratę 16 731 YLL (ang. years of life lost – utracone lata życia) patrz również wykres poniżej, **Rysunek 1**).

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

Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć u kobiet z rakiem piersi w Polsce wynosi 74%.

[Szczeklik 2020]

Krzywe przeżycia (Kapłana Meiera) kohorty ER-/HER2- z nieprzerzutowym rakiem piersi 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 9. Liczebności populacji (nowe zachorowania/rok) według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Wskazanie		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z rakiem piersi (ICD-10: C50)	„ok. 19 000”	„ok. 19 620”
Dorośli pacjenci z trójjemnym rakiem piersi (TNBC)	„ok. 2800”	„ok. 3 924”
Dorośli pacjenci z wczesnym stadium trójjemnego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu	„ok. 2200”	„ok.1962”
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym trójjemnym rakiem piersi (TNBC)	„ok. 400 chorych (stopień III).	„ok. 588”
Szacowana liczebność populacji docelowej (suma)	2 600	2 550

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował w oparciu o dane literaturowe i opinie [redacted] [redacted]. Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o liczbę chorych z nowotworem złośliwym piersi w Polsce (dane KRN) ważoną odsetkiem chorych z TNBC (oszacowanie ekspertów), odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (dane literaturowe) i odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia (oszacowanie ekspertów). Wnioskodawca założył, że populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach, w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku, będzie miała następujący udział, odpowiednio w I i II roku: [redacted] [redacted] oraz [redacted].

Liczebność populacji docelowej oszacowaną przez Agencję zaprezentowano w Rozdziale 6.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>

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 dn. 17–18.12.2022. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu okołoperacyjnym trójjemnego raka piersi stosowana jest chemioterapia (CHT; PTOK 2020, ESMO 2019, NCCN 2022, ASCO 2021). Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed lub po zabiegu operacyjnym (leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe). Neoadjuwantowe leczenie systemowe należy rozpocząć zaraz po zakończeniu diagnostyki i ustaleniu stadium raka (najlepiej w ciągu 2-4 tygodni) (ESMO 2019), a adjuwantowe leczenie systemowe najlepiej rozpocząć w ciągu 3-6 tygodni po zabiegu (ESMO, 2019)/4-6 tygodni od operacji (PTOK 2020).

Sekwencyjny schemat oparty na antracyklinach/taksanach (i lekach alkilujących; PTOK 2020) jest standardem dla większości chorych (PTOK 2020, ESMO 2019). U chorych na wczesnego HER2– raka piersi (HR– lub N+) schematy oparte na sekwencyjnym stosowaniu antracyklin i taksoidów są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid) (PTOK 2020). W okresie neoadjuwantowym zastosowanie schematu zawierającego antracykliny i taksany zalecane jest przez ASCO pacjentom z TNBC z zajętej węzłami chłonnościami i/lub chorobą w stadium co najmniej T1c (ASCO 2021). W chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się również leki alkilujące (PTOK 2020, NCCN 2022).

U wybranych chorych niższego ryzyka można zastosować chemioterapię opartą na antracyklinach lub taksanach lub CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl) (ESMO 2019). Wg NCCN CMF do stosowania w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym stanowi opcję terapeutyczną (NCCN 2022).

Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-fluorouracylu (PTOK 2020, ESMO 2019). Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych. Lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel niż docetaksel (PTOK 2020).

W raku trójjemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (PTOK 2020, ESMO 2019). Włączenie preparatów zawierających platynę do chemioterapii neoadjuwantowej TNBC pozostaje jednak wg NCCN kwestią sporną (NCCN 2022).

Pacjentkom z wczesnym stadium, HER2-ujemnego raka piersi, u których w chwili operacji występowała patologiczna, inwazyjna choroba resztkowa, po standardowym leczeniu przedoperacyjnym opartym na antracyklinach i taksanach, można zaproponować 6-8 cykli adiuwantowej kapecytabiny (ASCO 2021). U chorych na raka trójjemnego, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, również można rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (korzyść najbardziej widoczna u chorych z cechą pN+; PTOK 2020, ESMO 2019). Zastosowanie kapecytabiny jako leczenie zachowawcze TNBC po chemioterapii adiuwantowej stanowi opcję terapeutyczną również wg NCCN (NCCN 2022).

Pembrolizumab rekomendowany jest w najnowszych wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym NCCN i wytycznych ASCO (NCCN 2022, ASCO 2022). Zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, następnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i doksorubicyną/epirubicyną wg NCCN 2022) i kontynuacji w monoterapii w leczeniu adiuwantowym (po zabiegu chirurgicznym). Zalecenia odnoszą się do trójjemnego raka piersi wysokiego ryzyka, przy czym kryterium to odnosi się do chorych w **stadium II-III**. ASCO rekomendacje stosowania pembrolizumabu sformułowało w odniesieniu do pacjentów w stadium T1cN1-2 lub T2-4N0 (**stadium II lub III**), wczesnego TNBC.

W zaleceniach **ASCO** wskazano, iż **pembrolizumab może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych.**

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><i>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – rak piersi</i></p> <p><i>Okołoperacyjne leczenie systemowe – Chemioterapia</i></p> <p>Do CHT okołoperacyjnej (trwającej 3–6 miesięcy) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trójjemnego lub HER2+ (z wyjątkiem podgrupy o bardzo niskim ryzyku nawrotu i niektórych specjalnych typów raka trójjemnego), a także część chorych na raka luminalnego o fenotypie HR+/HER2–.</p> <p>W CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się leki a kilujące, antracykliny i taksoidy, najczęściej w schematach wielolekowych. Schematy z użyciem antracyklin (AC i EC) na ogół podaje się w 4 cyklach. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych. U chorych na wczesnego HER2– raka piersi (HR– lub N+) schematy oparte na sekwencyjnym stosowaniu antracyklin i taksoidów są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid). Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel podaje się co tydzień w dawce 80 mg/m² (12 razy), a docetaksel - co 3 tygodnie w dawce 75–100 mg/m² (4 razy) [85]. Spośród dwóch wymienionych schematów lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel [85]. Można również zastosować odwróconą sekwencję antracyklin i taksoidów.</p> <p>U chorych na raka trójjemnego niebędących nosicielami mutacji BRCA1/2 zastosowanie w przedoperacyjnej CHT pochodnych platyny zwiększa odsetek całkowitych remisji w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (pCR, pathological complete response), choć wpływ na wyniki odległe jest niejasny [89, 90].</p> <p>U chorych na raka trójjemnego i luminalnego B, u których nie uzyskano pCR pod wpływem CHT przedoperacyjnej (ogniska naciekającego raka > 1 cm lub cecha N+), podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny wydłuża OS. Korzyść ta jest największa w rakach trójjemnych, zwłaszcza z cechą pN+.</p> <p>U chorych na raka trójjemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B).</p> <p>Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą ≥ T2 lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B).</p> <p>Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4-6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) (III, C).</p> <p>W rakach trójjemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).</p> <p>W raku trójjemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (I, B).</p> <p>Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala — w porównaniu ze schematami wielolekowymi — uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności i jest preferowane. Wielolekowa CHT ma zastosowanie jedynie w sytuacji, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi.</p> <p>Jakość naukowych dowodów: I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>II badań klinicznych z randomizacją 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 określone indywidualnie</p>
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p><i>Wytyczne ESMO dotyczące diagnostyki, leczenia i follow-up wczesnego raka piersi:</i></p> <p>W nowotworach wysoko wrażliwych na CHT, takich jak TNBC, z cechą HER-2(+) i nowotworach > 2cm rekomendowane jest zastosowanie terapii neoadjuwantowej. [II,A]</p> <p>Adjuwantowe leczenie systemowe najlepiej rozpocząć w ciągu 3-6 tygodni po zabiegu [I, A], a neoadjuwantowe leczenie systemowe należy rozpocząć zaraz po zakończeniu diagnostyki i ustaleniu stadium raka (najlepiej w ciągu 2-4 tygodni) [V, A].</p> <p>ChT jest rekomendowana w zdecydowanej większości TNBC, HER2-dodatnich raków piersi oraz w nowotworach wysokiego ryzyka luminalnych, jak guzy HER2-ujemne [I, A].</p> <p>Pacjenci z TNBC powinni otrzymać ChT, z wyjątkiem nowotworów o specjalnych podtypach histologicznych niskiego ryzyka, tj. rak wydzielniczy, gruczołowo-torbielowy lub bardzo wczesny (T1aNO) [I, A].</p> <p>CHT powinna być podawana przez 12-24 tygodni (4-8 cykli) [I, A].</p> <p>Sekwencyjny schemat oparty na antracyklinach/taksanach jest standardem dla większości chorych [I, A].</p> <p>U wybranych chorych niższego ryzyka można zastosować 4 cykle ChT opartą na antracyklinach lub taksanach lub CMF [II, B].</p> <p>Schematy oparte na antracyklinach nie powinny zawierać 5-FU (standardem jest EC lub AC) [I, A].</p> <p>Dodanie związku platyny może być rozważone w guzach TNBC i/lub u chorych z mutacjami BRCA1/2 [I, C].</p> <p>Dodanie związku platyny (najczęściej karboplatyny) do przedoperacyjnej ChT pozwala na zwiększenie odsetka pCR w TNBC. Dane dotyczące wpływu tych związków na wyniki długoterminowe są sprzeczne, w szczególności u chorych z mutacjami BRCA1/2 [I, C], dlatego nie można podać zdecydowanych zaleceń dotyczących wyboru chorych, które mogą odnieść korzyść z dodania karboplatyny.</p> <p>U chorych z TNBC wysokiego ryzyka, którzy nie osiągają pCR po standardowej CHT neoadjuwantowej, można rozważyć podanie 6-8 cykli kapecytabiny po operacji [I,B].</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) 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><i>CPG NCCN w onkologii – Rak piersi (wersja 4.2022)</i></p> <p>W leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym^A chorych z rakiem piersi, wykazujących cechę HER-2(-)^B zalecane jest stosowanie:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u> (1) chemioterapii gęstą dawką AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) z następczym zastosowaniem paklitakselu co 2 tygodnie^C; (2) chemioterapii gęstą dawką AC z następczym zastosowaniem paklitakselu co tydzień; (3) docetaksel i cyklofosfamid; (4) olapar b, przy obecnej mutacji germlinalnej BRCA1/2^{D, E}; (5) w TNBC wysokiego ryzyka: w terapii neoadjuwantowej – schemat pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel, następnie pembrolizumab + cyklofosfamid + doksorubicyna/epirubicyna; a w terapii adjuwantowej – pembrolizumab; (6) w TNBC i chorobie resztkowej po terapii neoadjuwantowej z zastosowaniem chemioterapii opartej na taksanach, lekach a kilujących i antracyklinach – kapecytabina;</p> <p><u>Zalecane opcje terapeutyczne:</u> (1) chemioterapia gęstą dawką AC; (2) AC co 3 tygodnie (kategoria 2B); (2) CMF (cyklofosfamid/metotretksat/fluorouracyl); (3) AC z następczym zastosowaniem paklitakselu raz w tygodniu^F; (4) kapecytabina (leczenie zachowawcze TNBC po chemioterapii adjuwantowej);</p> <p><u>Inne zalecenia:</u> (1) AC z następczym zastosowaniem docetakselu co 3 tygodnie; (2) EC (epirubicyna/dyklofosfamid); (3) TAC (docetaksel/doksorubicyna/cyklofosfamid); (4) wybrane grupy chorych z TNBC^G: (a) paklitaksel + karboplatyna (różne schematy), (b) docetaksel + karboplatyna (tylko w leczeniu neoadjuwantowym).</p> <p><i>Adjuwantowe leczenie systemowe po przedoperacyjnym leczeniu systemowym - HR-negative/HER2-negative</i></p> <p>ypT0N0 or pCR → W przypadku wysokiego ryzyka (kryteria wysokiego ryzyka obejmują stadium II-III TNBC. Zastosowanie adiuwantowego pembrolizumabu (kategoria 2A) może być zindywidualizowane): Adjuwantowy pembrolizumab (jeśli przedoperacyjnie podano schemat zawierający pembrolizumab).</p> <p>ypT1–4,N0 or ypN≥1 → (1) Adjuwantowa kapecytabina (6-8 cykli) [Zalecenia nie dotyczą resztkowego DCIS (ypTis)]; Brak danych dotyczących sekwencjonowania lub ukierunkowujących wybór terapii adjuwantowej] lub (2) Adjuwantowy olaparib przez 1 rok w przypadku germlinalnej mutacji BRCA1/2 [Brak danych dotyczących</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>sekwencjonowania lub ukierunkowujących wybór terapii adjuwantowej] lub (3) Adjuwantowy pembrolizumab (jeśli schemat zawierający pembrolizumab był podawany przed operacją) lub podawano przedoperacyjnie schemat zawierający pembrolizumab [Brak danych dotyczących sekwencjonowania lub pozwalających na wybór terapii adjuwantowej].</p> <p>Odnosiniki:</p> <p>A – alternatywne taksany (np. docetaksel, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminą) mogą być zastąpione u wybranych pacjentów z powodów medycznych (np. reakcji nadwrażliwości);</p> <p>B – Wszystkie wymiennione schematy leczenia, dotyczące chorych z HER-2(-) należą do kategorii 1 (z wyjątkiem sytuacji, w których wskazano inaczej) gdy są stosowane w leczeniu adjuwantowym;</p> <p>C – dopuszczalna jest zmiana sekwencji podawania taksanów (+/- terapia skierowana przeciwko receptorowi HER-2) z następczym podaniem AC</p> <p>D – rozważyć dodanie olaparibu jako terapii adjuwantowej w ciągu 1 roku, dla chorych z mutacją germinálną BRCA1/2 oraz: (a) TNBC, jeśli występuje 1 guz z cechą $\geq pT2$ lub $\geq pN1$ po chemioterapii adjuwantowej, lub 2) choroba resztkowa po chemioterapii neoadjuwantowej; (b) HR-(+), HER-2(-), jeśli 1) stwierdzono obecność komórek nowotworowych w co najmniej 4 węzłach chłonnych po chemioterapii adjuwantowej (kategoria 2A), lub 2) występuje choroba resztkowa po chemioterapii adjuwantowej oraz stadium kliniczne i patologiczne, status receptorów estrogenowych i stopień zaawansowania guza (CPS+EG) osiąga wynik ≥ 3 (kategoria 2A); Olaparib w terapii adjuwantowej może być stosowany jednocześnie z terapią hormonalną</p> <p>E – pacjenci, uczestniczący w badaniu OlympiA nie otrzymywali kapecytabiny; w związku z tym nie ma danych dotyczących sekwencjonowania lub wyboru preparatu</p> <p>F – kryterium „wysokiego ryzyka” odnosi się do chorych na TNBC w stadium II-III. Zastosowanie adjuwantowej terapii pembrolizumabem (kategoria 2A) może być zindywidualizowane</p> <p>G – włączenie preparatów zawierających platynę do chemioterapii neoadjuwantowej TNBC pozostaje kwestią sporną. Kilka badań wykazało poprawę wartości pCR w przypadku włączenia platyny. Niestety długoterminowe rezultaty pozostają nieziane. Rutynowe stosowanie środków, zawierających platynę jako części składowej neoadjuwantowej terapii chorych na TNBC nie jest rekomendowane w przypadku większości pacjentów (włączając nosicieli mutacji BRCA), lecz może być rozważone u wybranych chorych (tj. u których konieczne jest osiągnięcie lepszej kontroli lokalnej). Zastosowanie preparatów, zawierających platynę w terapii adjuwantowej jest niezalecane. Jeśli środki, zawierające platynę są zawarte w schemacie leczenia, opartym na antracyklinach, optymalna sekwencja chemioterapii i wybór preparatu z grupy taksanów nie zostały ustalone.</p> <p>1 – Rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2A – Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 2B – Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa; 3 – Rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>ASCO 2021 ASCO 2021a ASCO 2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><i>Wytyczne ASCO dotyczące chemioterapii neoadjuwantowej, terapii endokrynej i terapii celowanej w raku piersi:</i></p> <p>Neoadjuwantowe leczenie systemowe powinno być proponowane chorym na raka piersi wysokiego ryzyka HER2-dodatniego lub TNBC, u których wykrycie choroby resztkowej byłoby wskazaniem do leczenia adjuwantowego (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z TNBC z zajęтыми węzłami chłonnymi i/lub chorobą w stadium co najmniej T1c zalecane jest zastosowanie schematu zawierającego antracykliny i taksany w okresie neoadjuwantowym (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Pacjentom z TNBC z cechą cT1a lub cT1bN0 nie należy rutynowo proponować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Karboplatyna może być oferowana jako składowa schematu neoadjuwantowego u chorych na TNBC, w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia pCR. Decyzja o zastosowaniu karboplatyny powinna uwzględniać potencjalne korzyści i szkody (Typ rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: pośrednia; Siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby rekomendować rutynowe dodawanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych do chemioterapii neoadjuwantowej u chorych na wczesne stadium TNBC (Typ: nieformalny konsensus; Jakość dowodów: pośrednia; Siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p><i>Wytyczne ASCO dotyczące zastosowanie inhibitora punktów kontrolnych układu odpornościowego Pembrolizumabu w leczeniu wczesnego TNBC wysokiego ryzyka:</i></p> <p>W przypadku pacjentów w stadium T1cN1-2 lub T2-4N0 (stadium II lub III), wczesnego stadium TNBC, Panel rekomenduje stosowanie pembrolizumabu (200 mg raz na 3 tygodnie lub 400 mg raz na 6 tygodni) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, a następnie podawanie pembrolizumabu po zabiegu chirurgicznym. Pembrolizumab w terapii adjuwantowej może być podawany jednocześnie z radioterapią lub po jej zakończeniu. Biorąc pod uwagę fakt, że leczenie oparte na pembrolizumabie może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych, wymagane są staranne badania przesiewowe i zarządzanie występującymi objawami toksyczności. (Typ: rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami, jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p>Wyniki z Keynote-522 są oparte na kontynuacji pembrolizumabu w terapii adjuwantowej. Nie ma pewności co do optymalnego leczenia adjuwantowego, biorąc pod uwagę niezależne korzyści z zastosowania kapecytabiny w TNBC i olaparibu u chorych z mutacjami BRCA bez pembrolizumabu. Nie ma danych przemawiających za stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z kapecytabiną lub olaparibem.</p> <p><i>Wytyczne dotyczące wyboru optymalnej chemioterapii adjuwantowej we wczesnym raku piersi</i></p> <p>Pacjentkom z wczesnym stadium, HER2-ujemnego raka piersi, u których w chwili operacji występowała patologiczna, inwazyjna choroba resztkowa, po standardowym leczeniu przedoperacyjnym opartym na antracyklinach i taksanach, można zaproponować 6-8 cykli adjuwantowej kapecytabiny.</p> <p>Siła dowodów: Wysoka Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu Umiarkowana Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne Niska Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Bardzo niska	Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu
	Siła zalecenia: 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 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: CPS – łączny pozytywny wynik (ang. Combined Positive Score), HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. Human epidermal growth factor receptor 2), ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor), CHT- chemioterapia, TNBC - trójjemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer), OS - całkowite przeżycie (ang. overall survival), BRCA1/2 - ludzkie geny supresorowe.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie opcjonalne	Chemioterapia jest standardową metodą okołoperacyjnego leczenia TNBC, stosowana u większości chorych	AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) x4 – PXL (paklitaksel); kapecytabina* (aktualnie 60%) Karboplatyna+doksocyklina/taksany (aktualnie 40%; technologia najskuteczniejsza Źródło informacji: Onkologia Kliniczna pod red. M.Krzakowskiego Postępowania diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych; Badanie Kliniczne Keynote-522

3.5. Refundowane technologie medyczne

W rozpoznaniu ICD-10: C50, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz.131), refundowane w ramach katalogu chemioterapii są: kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna (pochodne platyny), cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, fluorouracylu, metotreksat, epirubicyna, paklitaksel, etopozyd, fluwestrant, gemcytabina, ifosfamid, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne wskazują następujące substancje: **kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna (pochodne platyny), cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, fluorouracylu, metotreksat, epirubicyna, paklitaksel**. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka piersi (ICD-10: C.50) przedstawiono w materiałach wnioskodawcy.

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).

Poniżej zestawiono liczebności pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 (głównym lub współistniejącym wraz z rozszerzeniami) w latach 2020–2021. Nie są jednak dostępne szczegółowe informacje dotyczące pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi. Dane NFZ potwierdzają, że technologie wskazane przez wnioskodawcę stosowane są w realnej praktyce klinicznej w Polsce.

Tabela 12. 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	Unikatowa 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
capecitabinum - 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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Doksorubicyna	Terapie zalecane w wytycznych klinicznych do stosowania w analizowanym wskazaniu i najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę w populacji docelowej.	Wybór zasadny. Wybór chemioterapii jako komparatora jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych ankietyowanych przez Agencję. Wskazane substancje czynne stosowane są w realnej praktyce klinicznej w Polsce (zgodnie z danymi NFZ za lata 2020-2021).
Epirubicyna		
Cyklofosfamid		
Paklitaksel		
Karboplatyna		

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT zakres oceny bezpieczeństwa należy dostosować do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej. Ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych. Analitycy Agencji wezwali wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz o wymagania minimalne do uwzględnienia dodatkowych badań klinicznych a tym samym weryfikacji kryteriów włączenia i wykluczenia, tak aby umożliwiły rozszerzenie oceny bezpieczeństwa o badania, w których pembrolizumab stosowany był tylko w leczeniu neoadjuwantowym (i nie kontynuowany w terapii adjuwantowej) we wnioskowanej populacji.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu	• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,	Brak uwag
Interwencja	pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe; pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym stosowany jest w dawce 200 mg Q3W mg lub 400 mg Q6W mg	• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania, który porównywały jedynie terapie neoadjuwantowe lub adjuwantowe; • badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska; • badania, w których oceniana populacja składała się z mniej niż 20 chorych;	Zgodnie z uwagami zgłoszonymi wnioskodawcy w ramach uzupełnienia analiz o wymagania minimalne: rozszerzenie o pembrolizumab stosowany w terapii neoadjuwantowej dla potrzeb poszerzonej analizy bezpieczeństwa
Komparatory	standardowa terapia okołoperacyjna (nie ograniczono do konkretnych schematów czy sekwencji lub dawkowania)	• brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 danych);	Brak uwag
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: przeżycie całkowite (OS); całkowita odpowiedź patologiczna (pCR); przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne); zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne); zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, w tym stopnia ≥ 3 (łącznie); ciężkie zdarzenia niepożądane (łącznie); ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie); przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.		Brak uwag
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. Do oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak). Poszukiwano badań/opracowań wtórnych,		Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	wykazujących cechy przeglądu systematycznego (sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej) oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA.	• brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji	
Inne kryteria	w językach: angielskim i polskim		Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Jako datę wyszukiwania podano 6 maja 2022 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone nieprawidłowo w zakresie wykorzystania gwiazdki (*) w wyszukiwaniach przez PubMed i CRD. Gwiazdka w tych bazach zastępuje dowolny ciąg znaków, ale nie brak znaku. Zatem, strategia wyszukiwania wnioskodawcy objęła rozwinięcia terminów tumor, tumour, cancer, itd., ale nie same terminy tumor, tumour, cancer, itd. Jedynie wyszukiwanie w EMBASE z zastosowaniem gwiazdki zwraca publikacje zawierające kwerendę bazową i rozwiniętą o dowolny ciąg znaków.

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.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją (Keynote-522) obejmujące pełny schemat terapii pembrolizumabem we wnioskowanej populacji, tj. pembrolizumab w terapii neoadjuwantowej a następnie w terapii adjuwantowej. Dodatkowo na wniosek Agencji wnioskodawca poszerzył zakres analizy bezpieczeństwa o badania, w których pembrolizumab stosowany tylko w terapii neoadjuwantowej we wnioskowanej populacji. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo dwa badania pierwotne z randomizacją (I-SPY2 i Keynote-173).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Keynote-522 Źródło finansowania: wnioskodawca	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III <u>Hipoteza</u> superiority (całkowita odpowiedź patologiczna, cPR) <u>Okres obserwacji:</u> do 48 miesięcy (mediana czasu obserwacji: 39,1 mies. (30,0-48,0) Grupa A: pembrolizumab ± CHT* Grupa B: placebo	<u>Kryteria włączenia (główne):</u> • dorośli w wieku ≥ 18 roku życia; • potwierdzony, nowozdiagnozowany, wcześniej nieleczony, nieprzerzutowy (M0) trójjemny rak piersi (ang. triple-negative breast cancer) we wszystkich ogniskach; • określony następującą kombinacją oznaczeń guza pierwotny (T), stopień zajęcia węzłów chłonnych (N), wg kryteriów AJCC dla raka piersi (wersja 7) zgodnie z oceną badacza w oparciu o ocenę radiologiczną i/lub kliniczną: T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2. • stopień sprawności wg skali ECOG 0 lub 1; • LVEF $\geq 50\%$ lub \geq dolnej granicy normy w płacówce oceniona za pomocą echokardiogramu (ECHO) lub skanu akwizycji wielobramkowej (MUGA); <u>Kryteria wykluczenia:</u> • wcześniejsze występowanie nowotworu inwazyjnego (≤ 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody), z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ; • wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana i radioterapia w ciągu	<u>Pierwszorzędowy:</u> • całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological complete response, pCR), zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego; • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS**). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • całkowita odpowiedź patologiczna zdefiniowana jako ypT0 ypN0 oraz ypT0/Tis; • przeżycie całkowite (ang. overall survival,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	± CHT* <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 784 Grupa B: 390	ostatnich 12 miesięcy; • wcześniejsze terapie lekami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 lub innym leki skierowanym na inny koinh bitorowy receptor komórek T (np.: CTLA-4, OX-40, CD137); • aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego w przebiegu 2 lat • niedobory odporności lub aktualne przyjmowanie systemowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanej interwencji; • obecne lub przebyte zakażenie wirusem HIV; aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; gruźlica w wywiadzie • poważne choroby sercowo-naczyniowe, tj.: przebyte zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy lub angioplastyka/ stentowanie/ pomostowanie aortalno-wieńcowe w ciągu uprzednich 6 miesięcy; obecnie CHF klasy II-IV wg skali NYHA lub niewydolność serca NYHA III-IV w wywiadzie; • ciąża, karmienie piersią lub planowane urodzenie dziecka w czasie trwania badania.	OS); • osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (wg wszystkich definicji) u chorych z PD-L1(+); • EFS u chorych z PD-L1(+); • przeżycie całkowite u chorych z PD-L1(+); • bezpieczeństwo (w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej);

ypT0 ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego i nieinwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych (ang. no invasive or noninvasive residual in breast or nodes); ypT0/Tis ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych; dopuszczalny przetrwały rak nieinwazyjny w piersi (ang. no invasive residual in breast or nodes; noninvasive breast residuals allowed); no invasive residual in breast or nodes; noninvasive breast residuals allowed); ypT0/Tis - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi niezależnie od raka przewodowego in situ lub zajęcia węzłów chłonnych (ang. absence of invasive cancer in the breast irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement).

* w ramieniu interwencji stosowano pembrolizumab Q3W + paklitaksel raz w tyg. + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) x 4 cykle 3 tygodniowe, następnie pembrolizumab + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W x 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych pembrolizumabu Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji); w ramieniu komparatora stosowano placebo Q3W + paklitaksel raz w tygodniu + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) x 4 cykle 3-tygodniowe, następnie placebo + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W x 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych placebo Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji).

** obejmuje przeżycie wolne od następujących zdarzeń: progresji choroby uniemożliwiającej wykonanie doszczętną resekcji, miejscowej wznowy choroby, odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

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), ECHO – Echokardiografia (ang. echocardiography), ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group,

Szczegółowy opis badania znajduje się w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. 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 badania Keynote-522 cechuje niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Włączone badania kliniczne były sponsorowane przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Brak dostępności badań dla alternatywnych schematów chemioterapii, w szczególności dla sekwencji taksan/antracyklina, która zgodnie z wytycznymi europejskimi ESMO 2019 r. oceniana jest na bardziej skuteczną niż antracyklina/taksan.

Brak dostępności badań skuteczności praktycznej pembrolizumabu we wnioskowanej populacji.

Brak zaślepienia w zakresie oceny efektów badania.

Nie wszystkie z wyników dotyczących analizowanych punktów końcowych zostały dotychczas opublikowane. Dane na temat jakości życia pochodzą z danych wewnętrznych Wnioskodawcy.

Niepełna analiza bezpieczeństwa uwzględniająca zdarzenia niepożądane zachodzące w stopniu ≥ 3 jedynie gdy ich częstość przekraczała 5%

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

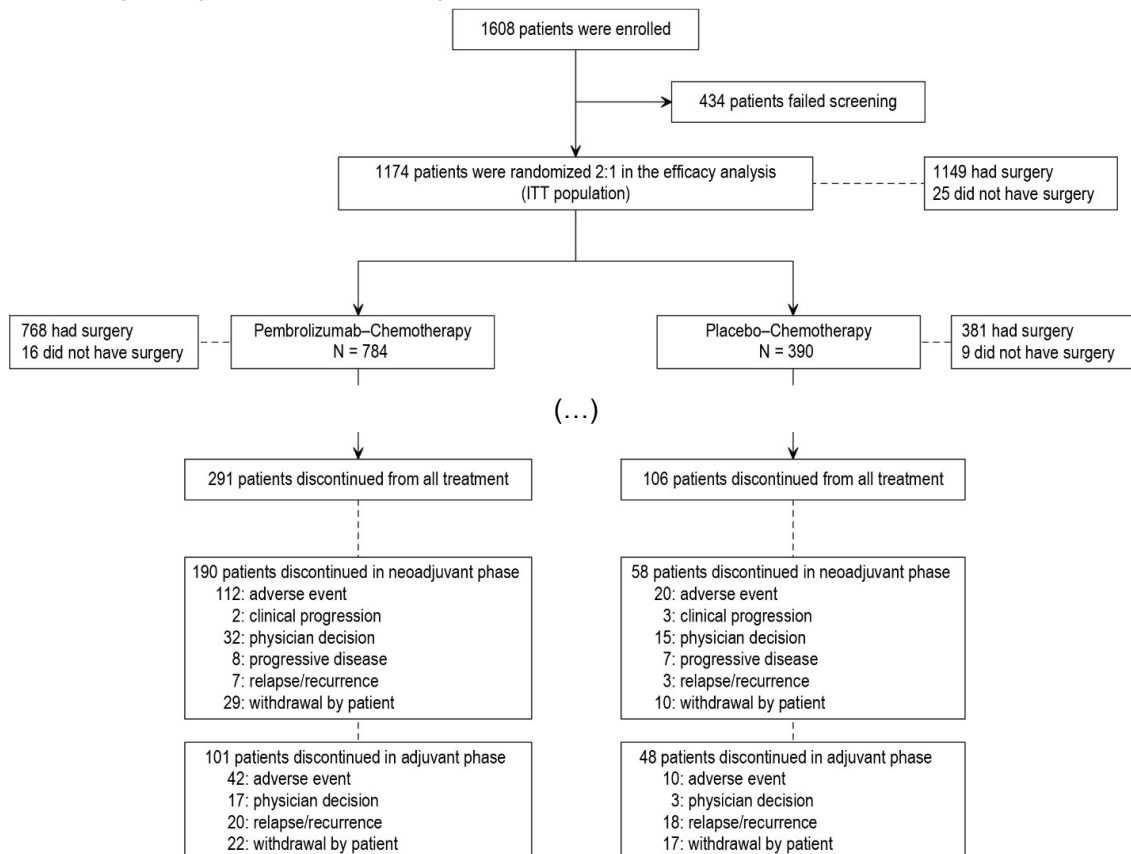
Brak wyników skuteczności w dłuższym okresie obserwacji, np. 10-letnim.

Stopień utraty pacjentów z badania różnił się istotnie między grupą pembrolizumabu i chemioterapii (37% vs. 27%); RR=1,37; 95%CI: 1,14-1,65; **p=0.0010** (patrz Rysunek 2). W grupie pembrolizumabu przerwanie udziału w badaniu w większości dotyczyło fazy terapii neoadjuwantowej i wynikało z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W opinii Agencji przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas

leczenia pembrolizumabem może ograniczać możliwości dalszej terapii tych pacjentów, np. z wykorzystaniem chemioterapii.

Prognoza w zakresie wyników zdrowotnych pacjentów z TNBC jest związana ze stadium choroby w momencie diagnozy. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy struktury diagnoz wczesnego 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.

Rysunek 2. Przepływ pacjentów w badaniu Keynote-522.



4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Brak uwag. Analiza podstawowa objęła tylko jedno badanie kliniczne i nie wymagała prowadzenia dodatkowej syntezy wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu Keynote-522 była całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego oraz przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) w populacji ITT (ang. intention-to-treat).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako ypT0 ypN0 i ypT0/Tis u wszystkich pacjentów,
- całkowitą odpowiedź patologiczną według wszystkich definicji u pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi,
- EFS wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi,

- przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) wśród wszystkich pacjentów i pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi.

Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych:

- wyniki dla pCR, pochodzą z pierwszej analizy okresowej (28 września 2018, mediana czasu obserwacji 5,5 miesięcy (zakres: 2,7; 25,0) (Schmid 2020);
- wyniki dla EFS definiowanego jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pochodzą z czwartej analizy okresowej (23 marca 2021, mediana czasu obserwacji 39,1 miesiąca (zakres: 30,0; 48,0) (Schmid 2022).

Całkowita odpowiedź patologiczna

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (w porównaniu do grupy stosującej placebo i chemioterapię) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną pCR ypT0/Tis ypN0 (pierwszorzędowy punkt końcowy): OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001; oszacowana różnica w leczeniu=13,6 pp (95%CI: 5,4; 21,8), p<0,001 (wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanym kryterium p = 0,003);

Tabela 16. Analiza całkowitej odpowiedzi patologicznej, dla porównania pembrolizumab vs. chemioterapia

Punkt końcowy		Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p	NNT	Oszacowana różnica w leczeniu (pp) (95%CI)
Wyniki pierwszej analizy okresowej							
pCR	stadium ypT0/Tis ypN0 (pierwszorzędowy punkt końcowy)	260/401 (64,8%)	103/201 (51,2%)	1,75 (1,24; 2,48) p=0,001	0,14 (0,05; 0,22) p=0,001	8 (5;20)	13,6 (5,4; 21,8) p<0,001*
	stadium ypT0 ypN0	240/401 (59,9%)	91/201 (45,3%)	1,80 (1,28; 2,54) p=0,0007	0,15 (0,06; 0,23) p=0,0007	7 (5;17)	14,5 (6,2; 22,7) p<0,001*
	stadium ypT0/Tis	275/401 (68,6%)	108/201 (53,7%)	1,88 (1,33; 2,66) p=0,0004	0,15 (0,07; 0,23) p=0,0004	7(5;16)	14,8 (6,8; 23,0) p<0,001*

* Wartości uwzględnione w publikacji Schmid 2020; do ich obliczenia posłużono się metodą Miettiena i Nurminena, uwzględniającą zajęcie węzłów chłonnych, rozmiar guza (T1-T2 lub T3-T4) oraz schemat podawania karboplatyny (raz w tygodniu bądź raz na trzy tygodnie). Wynik p<0,003 uznawano za istotny statystycznie.

Skróty: pCR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological complete response); ChT – chemioterapia; OR – iloraz szans (odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), NNH-liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)

Przeżycie wolne od zdarzeń

Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem (15,7% vs 23,8%): OR=0,59 (95%CI: 0,44; 0,80), p=0,0007; RD=-0,08 (95%CI: -0,13; -0,03), p=0,001.

Odsetek pacjentów osiągających EFS w 36. miesiącu wyniósł 84,5% w grupie pembrolizumabu oraz 76,8% w grupie komparatora: OR=1,63 (95%CI: 1,20; 2,21), p=0,002; RD=0,08 (95%CI: 0,03; 0,12), p=0,003; **HR=0.63; (95%CI, 0,48 to 0,82); P<0.001.**

Dla EFS wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą komparatora (14,9% vs 21,5%; HR=0,67 (95%CI: 0,49; 0,92)).

Wśród pacjentów bez **całkowitej odpowiedzi patologicznej**, 96 z 290 (33,1%) w grupie pembrolizumabu i 77 z 173 (44,5%) w grupie komparatora (HR=0,70; 95%CI: 0,52; 0,95) (Schmid 2022).

Tabela 17. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń, dla porównania Pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p*	NNT/NNH
Wyniki czwartej analizy okresowej					
Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia (w tym zgonu)	123/784 (15,7%)	93/390 (23,8%)	0,59 (0,44; 0,80) p=0,0007	-0,08 (-0,13;-0,03) p=0,001**	13 (32; 8)
progresja uniemożliwiająca wykonanie doszczętej resekcji	14/784 (1,8%)	15/390 (3,8%)	0,45 (0,22; 0,95) p=0,04	-0,02 (-0,04; 0,0006)	49 (1630; 24)
wznowa miejscowa	28/784 (3,6%)	17/390 (4,4%)	0,81 (0,44; 1,50)	-0,01 (-0,03; 0,02)	-
wznowa odległa	60/784 (7,7%)	51/390 (13,1%)	0,55 (0,37; 0,82) p=0,003	-0,05 (-0,09; -0,02) p=0,005^	19 (63; 11)
drugi pierwotny nowotwór złośliwy	6/784 (0,8%)	4/390 (1,0%)	0,74 (0,21; 2,65)	-0,003 (-0,01; 0,01)	-
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	15/784 (1,9%)	6/390 (1,5%)	1,25 (0,48; 3,24)	0,004 (-0,01; 0,02)	-
Osiągnięcie EFS, odsetek w 36. miesiącu	662*/784 (84,5%)	300*/390 (76,8%)	1,63 (1,20; 2,21) p=0,002	0,08 (0,03; 0,12) p=0,003^^	14 (9; 39)

*obliczono na podstawie danych procentowych;

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival); ChT – chemioterapia; OR – iloraz szans (odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), 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)

Przeżycie całkowite

W trakcie badania zmarło łącznie 80 chorych (10,2%) w grupie pembrolizumabu i 55 chorych (14,1%) w grupie komparatora (**HR=0,72; 95%CI: 0,51-1,02**). Przeżycie całkowite w okresie 36 miesięcy wynosiło 89,7% (95%CI: 87,3; 91,7) w grupie pembrolizumabu vs. 86,9% (95%CI, 83,0 do 89,9) w grupie komparatora; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup (Schmid 2022).

Tabela 18. Analiza przeżycia całkowitego, dla porównania Pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT n/N (%)	Placebo + ChT n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI) wartość p	NNT
Wyniki czwartej analizy okresowej					
Zgon	80/784 (10,2%)	55/390 (14,1%)	0,69 (0,48; 1) p=0,049	-0,04 (-0,08; 0) p=0,059	26 (-650; 13)
Przeżycie całkowite w okresie 36 miesięcy	703/784 (89,7%)	339/390 (86,9%)	1,31 (0,9; 1,9) p=0,162	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,175	-

Skróty: ChT – chemioterapia; OR – iloraz szans (odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), NNT-liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

Populacja pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią uzyskała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętej resekcji, miejscowej lub odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% (Schmid 2022).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu vs. standardowa terapia okołooperacyjna w skojarzeniu z chemioterapią oceniano na podstawie badania Keynote-522 w populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej interwencji i/lub przeszli operację. W przypadku kiedy dany punkt końcowy oceniano w więcej niż jednej analizie okresowej, wnioskodawca przedstawił wyniki pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji.

W populacji pacjentów otrzymującej leczenie (N=1 174), najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w ramieniu interwencji i komparatora to: anemia (54,8% vs. 55,3%) oraz neutropenia (46,9% vs. 47,6%). Zaobserwowano istotnie statystycznie częstszy wzrost AIAT stopnia ≥ 3 w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą komparatora (OR 2,45 (95%CI: 1,18; 5,09) p=0,016).

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść pembrolizumabu występowały w przypadku (OR (95%CI) wartość p):

- Zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (3,94 (95%CI: 2,79–5,58) p<0,001), w tym ≥3 stopnia (14,25 (95%CI: 5,21–39,02) p<0,001).
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych (1,93 (95%CI: 1,49–2,51) p<0,001).
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2,06 (95%CI: 1,55–2,75) p<0,001).
- Przerwania leczenia z powodu wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych (2,34 (95%CI: 1,71–3,20) p<0,001);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2,33 (95%CI: 1,68–3,22) p<0,001);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (3,4 (95%CI: 1,94–5,95) p<0,001);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (4,13 (95%CI: 2,18–7,84) p<0,001).

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

Punkt końcowy	Stopnie	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Wszystkie	wszystkie	774/783 (98,9%)	388/389 (99,7%)	0,22 (95%CI: 0,03; 1,76) p=0,154	-
	≥3 stopnia	604/783 (77,1%)	285/389 (73,3%)	1,23 (95%CI: 0,93; 1,63) p=0,145	-
Anemia	wszystkie	429/783 (54,8%)	215/389 (55,3%)	0,98 (95%CI: 0,77; 1,25) p=0,876	-
	≥3 stopnia	141/783 (18,0%)	58/389 (14,9%)	1,25 (95%CI: 0,9; 1,75) p=0,184	-
Obniżona liczba neutrofilii	wszystkie	185/783 (23,6%)	112/389 (28,8%)	0,77 (95%CI: 0,58; 1,01) p=0,056	-
	≥3 stopnia	146/783 (18,6%)	90/389 (23,1%)	0,76 (95%CI: 0,57; 1,02) p=0,072	-
Wzrost AIAT	wszystkie	204/783 (26,1%)	98/389 (25,2%)	1,05 (95%CI: 0,79; 1,38) p=0,751	-
	≥3 stopnia	43/783 (5,5%)	9/389 (2,3%)	2,45 (95%CI: 1,18; 5,09) p=0,016	32 (19; 101)
Neutropenia	wszystkie	367/783 (46,9%)	185/389 (47,6%)	0,97 (95%CI: 0,76; 1,24) p=0,824	-
	≥3 stopnia	270/783 (34,5%)	130/389 (33,4%)	1,05 (95%CI: 0,81; 1,36) p=0,718	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
Wszystkie	wszystkie	262/783 (33,5%)	44/389 (11,3%)	3,94 (95%CI: 2,79; 5,58) p<0,001	5 (4; 6)
	≥3 stopnia	101/783 (12,9%)	4/389 (1,0%)	14,25 (95%CI: 5,21; 39,02) p<0,001	9 (7; 11)
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Wszystkie		341/783 (43,6%)	111/389 (28,5%)	1,93 (95%CI: 1,49; 2,51) p<0,001	7 (5; 11)
Związane z leczeniem		267/783 (34,1%)	78/389 (20,1%)	2,06 (95%CI: 1,55; 2,75) p<0,001	8 (6; 12)
Przerwanie leczenia (powód)					
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych		234/783 (29,9%)	60/389 (15,4%)	2,34 (95%CI: 1,71; 3,20) p<0,001	7 (6; 11)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem		217/783 (27,7%)	55/389 (14,1%)	2,33 (95%CI: 1,68; 3,22) p<0,001	8 (6; 12)
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych		94/783 (12,0%)	15/389 (3,9%)	3,40 (95%CI: 1,94; 5,95) p<0,001	13 (9; 20)
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem		84/783 (10,7%)	11/389 (2,8%)	4,13 (95%CI: 2,18; 7,84) p<0,001	13 (10; 20)

Skróty: OR – iloraz szans (odds ratio); NNH-liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), PEM – pembrolizumab, Soc – ang. standard of care

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Agencja wezwwała wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz o wymagania minimalne o przygotowanie poszerzonej analizy bezpieczeństwa obejmującej badania kliniczne w których pembrolizumab stosowany był we wnioskowanej populacji w ramach terapii neoadjuwantowej (bez kontynuacji w terapii adjuwantowej).

Do analizy włączono dwa badania pierwotne: badanie Keynote-173 [Schmid 2020a] oraz badanie I-SPY 2 [Nanda 2020].

Badanie Keynote-173 (badanie fazy Ib) przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i wstępnej aktywności przeciwnowotworowej pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym osób

z wczesnym TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu. Pembrolizumab oceniano w skojarzeniu z chemioterapią w różnych dawkowaniach w kohortach A-F. Podano dziewięć dawek pembrolizumabu 200 mg, w tym pierwszą bez chemioterapii. Do badania włączono 60 pacjentów. U 22 pacjentów wystąpiły objawy toksyczności ograniczające dawkę, najczęściej gorączka neutropeniczna (n=10). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3. związanym z leczeniem była neutropenia (73%). Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18 pacjentów (30%) i były stopnia 3. u sześciu pacjentów (10%).

Badanie II I-SPY 2 (badanie fazy II) oceniało leczenie pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka w stadium II/III. 181 chorych otrzymało samą chemioterapię a 69 pembrolizumab + chemioterapię i następnie tylko chemioterapię. Podano cztery dawki pembrolizumabu 200 mg (z chemioterapią). Diagnozę TNBC miało 29 z 69 pacjentek włączonych do badania.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść pembrolizumabu występowały w przypadku (OR (95%CI) wartość p):

- Neutropenii (5,00 (95%CI: 1,41–17,65) p=0,012)
- Anemii (2,09 (95%CI: 1,12–3,88) p=0,02)
- Nudności ≥ 3 stopnia (24,94 (95%CI: 1,32–469,56) p=0,032)
- Wymiotów (2,44 (95%CI: 1,33–4,48) p=0,004)
- Biegunki (2,06 (95%CI: 1,17–3,62) p=0,012)
- Oraz większości zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:
 - niedoczynność tarczycy (43,56 (95%CI: 2,45–773,75) p=0,01);
 - nadczynność tarczycy (24,94 (95%CI: 1,32–469,56) p=0,032);
 - niewydolność nadnerczy (37,16 (95%CI: 2,06–668,99) p=0,014), w tym ≥ 3 stopnia (30,95 (95%CI: 1,69–567,62) p=0,021).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu I-SPY 2 [Nanda 2020] (obliczenia własne Agencji).

Punkt końcowy	Stopnie	PEM n/N (%)	SoC n/N (%)	OR (95%CI) wartość p	NNH (95%CI)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Neutropenia	wszystkie	7/69 (10,1%)	4/181 (2,2%)	5,00 (95%CI: 1,41; 17,65) p=0,012	13 (7; 202)
	≥ 3 stopnia	1/69 (1,4%)	2/181 (1,1%)	1,32 (95%CI: 0,12; 14,75) p=0,824	-
Anemia	wszystkie	23/69 (33,3%)	35/181 (19,3%)	2,09 (95%CI: 1,12; 3,88) p=0,02	8 (4; 68)
	≥ 3 stopnia	5/69 (7,2%)	10/181 (5,5%)	1,34 (95%CI: 0,44; 4,06) p=0,609	-
Zmęczenie	wszystkie	60/69 (87,0%)	152/181 (84,0%)	1,27 (95%CI: 0,57; 2,85) p=0,558	-
	≥ 3 stopnia	5/69 (7,2%)	1/181 (0,6%)	14,06 (95%CI: 1,61; 122,66) p=0,017	15 (8; 208)
Nudności	wszystkie	55/69 (79,7%)	131/181 (72,4%)	1,5 (95%CI: 0,77; 2,93) p=0,237	-
	≥ 3 stopnia	4/69 (5,8%)	0/181 (0,0%)	24,94 (95%CI: 1,32; 469,56) p=0,032	18 (9; 66890)
Wymioty	wszystkie	26/69 (37,7%)	36/181 (19,9%)	2,44 (95%CI: 1,33; 4,48) p=0,004	6 (4; 21)
	≥ 3 stopnia	1/69 (1,4%)	0/181 (0,0%)	7,95 (95%CI: 0,32; 197,49) p=0,206	-
Biegunka	wszystkie	39/69 (56,5%)	70/181 (38,7%)	2,06 (95%CI: 1,17; 3,62) p=0,012	6 (4; 24)
	≥ 3 stopnia	5/69 (7,2%)	4/181 (2,2%)	3,46 (95%CI: 0,9; 13,28) p=0,071	-
Obwodowa neuropatia sensoryczna	wszystkie	39/69 (56,5%)	115/181 (63,5%)	0,75 (95%CI: 0,42; 1,31) p=0,309	-
	≥ 3 stopnia	3/69 (4,3%)	3/181 (1,7%)	2,70 (95%CI: 0,53; 13,7) p=0,231	-
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
Niedoczynność tarczycy	wszystkie	7/69 (10,1%)	0/181 (0,0%)	43,56 (95%CI: 2,45; 773,75) p=0,01	10 (6; 35)
	≥ 3 stopnia	1/69 (1,4%)	0/181 (0,0%)	7,95 (95%CI: 0,32; 197,49) p=0,206	-
Nadczynność tarczycy	wszystkie	4/69 (5,8%)	0/181 (0,0%)	24,94 (95%CI: 1,32; 469,56) p=0,032	18 (9; 66890)
	≥ 3 stopnia	0/69 (0,0%)	0/181 (0,0%)	-	-
Niewydolność nadnerczy	wszystkie	6/69 (8,7%)	0/181 (0,0%)	37,16 (95%CI: 2,06; 668,99) p=0,014	12 (7; 54)
	≥ 3 stopnia	5/69 (7,2%)	0/181 (0,0%)	30,95 (95%CI: 1,69; 567,62) p=0,021	14 8; 112)

Skróty: OR – iloraz szans (odds ratio); NNH-liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), PEM – pembrolizumab, Soc – ang. standard of care

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

W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, w dniu 28.12.2022 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych zawierających zgłoszenia dotyczące pembrolizumabu (Keytruda).

W celu odnalezienia wyników przeszukano następujące strony:

- Polska, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- USA, Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>
- European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/ema/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu niż te wskazane przez wnioskodawcę.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę znajdują w załączniku nr 11 Analizy klinicznej wnioskodawcy. Zgłoszenia dotyczą podejrzewanych działań niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab i zostały odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA. Zdarzenia zostały zgłoszone nie tylko przez osoby wykonujące zawody medyczne i łącznie jest ich 30 205. Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono 5 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pembrolizumabu z okresu od stycznia 2017 r. do września 2021 r. Komunikaty są potencjalnymi sygnałami związanymi z poważnym ryzykiem lub nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa i obejmują możliwości wystąpienia zespołu rozpadu nowotworu oraz doniesienia o martwicznym zapaleniu powięzi, twardzinie układowej i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych, o powikłaniach allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz o toksyczności ocznej, w tym utracie wzroku i odwarstwieniu siatkówki. FDA w związku ze wszystkimi ww. zgłoszonymi sygnałami dotyczącymi bezpieczeństwa podjęła działania regulacyjne.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badania Keynote-522, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią względem komparatora stanowiącego placebo i chemioterapię. Wnioskodawca włączył do analizy jedno pierwotne badanie z randomizacją (Keynote-522) obejmujące pełny schemat terapii pembrolizumabem we wnioskowanej populacji, tj. pembrolizumab w terapii neoadjuwantowej a następnie w terapii adjuwantowej. Włączone badanie kliniczne było sponsorowane przez wnioskodawcę. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego. Na wniosek Agencji wnioskodawca poszerzył zakres analizy bezpieczeństwa o badania, w których pembrolizumab stosowany był tylko w terapii neoadjuwantowej we wnioskowanej populacji (I-SPY2 i Keynote-173). Potrzebę poszerzenia analizy uzasadniały, zarówno rekomendacje kliniczne (wskazujące na występowanie ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych w związku z leczeniem opartym na pembrolizumabie, ASCO 2022), jak i stopień utraty pacjentów z badania (między grupą pembrolizumabu i chemioterapii (37% vs. 27%); RR=1,37; 95%CI: 1,14-1,65; **p=0.0010**; w grupie pembrolizumabu przerwanie udziału w badaniu w większości dotyczyło fazy terapii neoadjuwantowej i wynikało z wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu Keynote-522 była całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego oraz przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) w populacji ITT (ang. intention-to-treat).

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: (1) całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako ypT0 ypN0 i ypT0/Tis u wszystkich pacjentów, (2) całkowitą odpowiedź patologiczną według wszystkich definicji u pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi, (3) EFS wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi, (4) przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) wśród wszystkich pacjentów i pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi. Dane były raportowane dla dwóch horyzontów czasowych.

Wyniki badań RCT dotyczące skuteczności*Całkowita odpowiedź patologiczna*

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (w porównaniu do grupy stosującej placebo i chemioterapię) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną. Zastosowanie pembrolizumabu w pełnym schemacie terapii istotnie zwiększyło wskaźnik całkowitych odpowiedzi potwierdzonych patomorfologicznie w porównaniu do grupy kontrolnej (OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001)

Przeżycie wolne od zdarzeń

Odsetek osób, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem (15,7% vs 23,8%): OR=0,59 (95%CI: 0,44; 0,80), p=0,0007; RD=-0,08 (95%CI: -0,13; -0,03), p=0,001.

Odsetek pacjentów osiągających EFS w 36. miesiącu wyniósł 84,5% w grupie pembrolizumabu oraz 76,8% w grupie komparatora: OR=1,63 (95%CI: 1,20; 2,21), p=0,002; RD=0,08 (95%CI: 0,03; 0,12), p=0,003.

Przeżycie wolne od zdarzeń wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi

Dla EFS wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą komparatora (14,9% vs 21,5%; HR=0,67 (95%CI: 0,49; 0,92)).

Przeżycie całkowite

Zastosowanie pembrolizumabu terapii istotnie zmniejszyło ryzyko zgonu o 28% w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,72 (95%CI: 0,51; 1,02)). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Keynote-522 w populacji pacjentów otrzymującej leczenie (N=1 174), najczęstsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w ramieniu interwencji i komparatora to: anemia (54,8% vs. 55,3%) oraz neutropenia (46,9% vs. 47,6%). Zaobserwowano istotnie statystycznie częstszy wzrost ALAT stopnia ≥ 3 w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą komparatora (OR 2,45 (95%CI: 1,18; 5,09) p=0,016).

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść pembrolizumabu występowały w przypadku (OR (95%CI) wartość p): (1) zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (3,94 (95%CI: 2,79–5,58) p<0,001), w tym ≥ 3 stopnia (14,25 (95%CI: 5,21–39,02) p<0,001), (2) ciężkich zdarzeń niepożądanych (1,93 (95%CI: 1,49–2,51) p<0,001), (3) ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (2,06 (95%CI: 1,55–2,75) p<0,001, oraz (4) przerwania leczenia z powodu wystąpienia - w największym stopniu - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (4,13 (95%CI: 2,18–7,84) p<0,001). Należy zaznaczyć, że analiza bezpieczeństwa uwzględniała zdarzenia niepożądane zachodzące w stopniu ≥ 3 jedynie gdy ich częstość przekraczała 5%.

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-522.

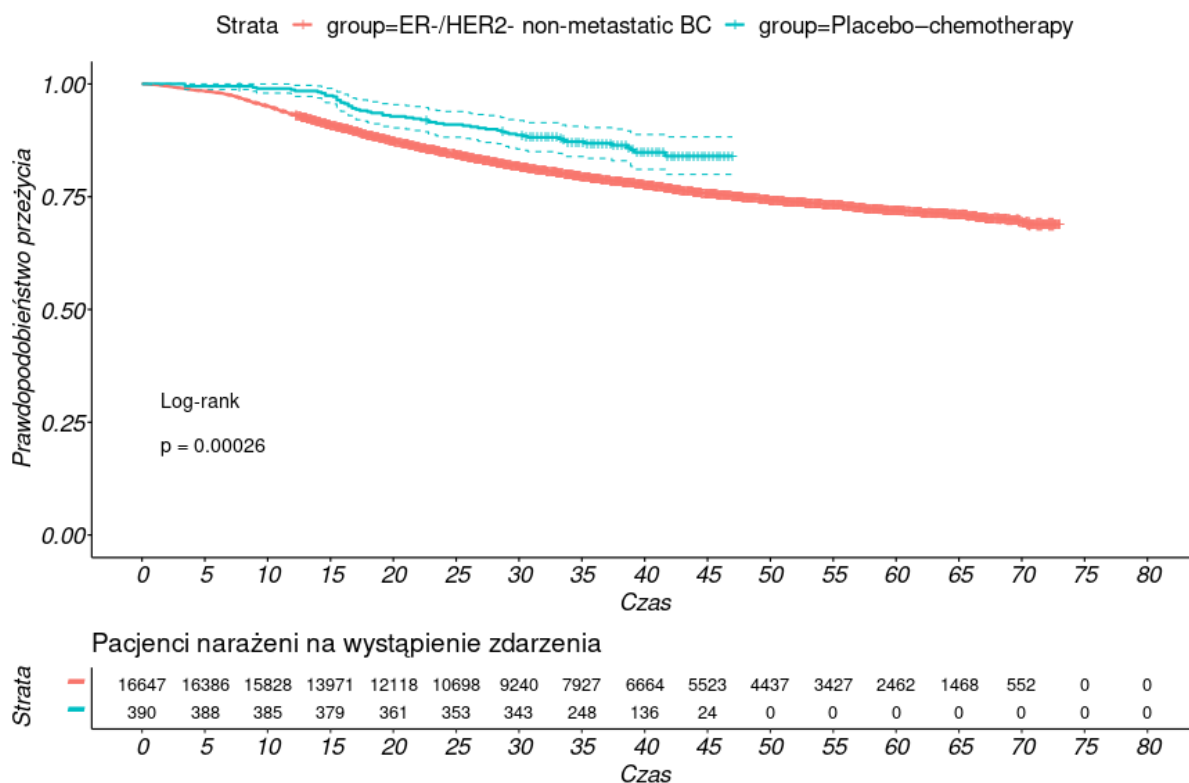
Tabela 21. Charakterystyka populacji pacjentów z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym) według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN] oraz charakterystyka populacji badania Keynote-522

Charakterystyka		Polska [NFZ, KRN]		Keynote-522	
		Pacjenci z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym)		Pembrolizumab (N = 784)	Chemioterapia (N = 390)
		2018 (N = 3 239)	2019 (N = 3 905)		
Wiek	Mediana	62 (13–100)	60 (21–96)	49 (22–80)	48 (24–79)
	<65 lat	1 907 (58,9%)	2 454 (62,8%)	700 (89,3%)	342 (87,7%)

Struktura populacji Polskiej i badania Keynote-522 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.

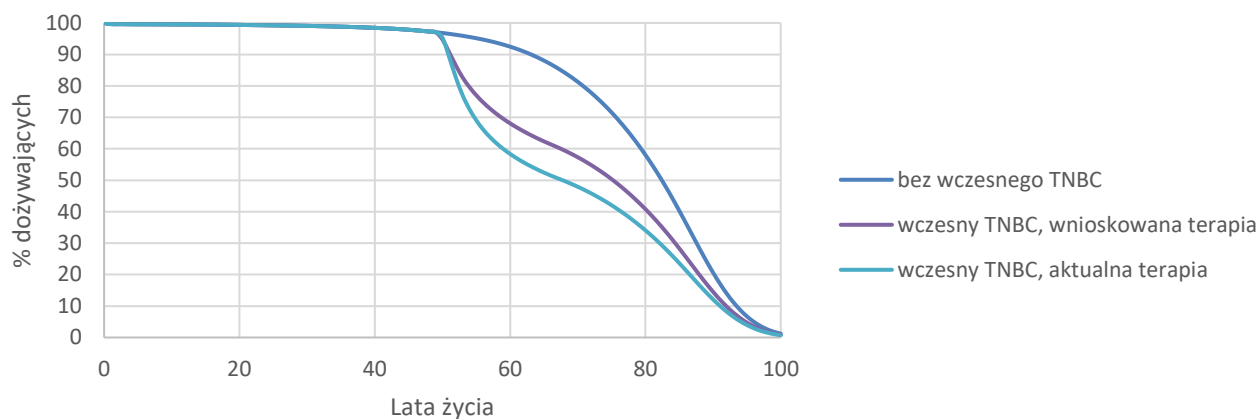
Poniżej zaprezentowano krzywe Kaplana Meiera przeżycia całkowitego (OS) polskiej kohorty ER-/HER2- z nieprzerzutowym rakiem piersi (opracowanie własne Agencji na podstawie połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019)) oraz kohorty z badania Keynote-522 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia). 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-522.

Rysunek 3. Przeżycie całkowite. Krzywa Kaplana Meiera dla kohorty ER-/HER2- z nieprzerzutowym rakiem piersi (oszacowanie własne Agencji według połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019)) oraz kohorty z badania Keynote-522 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia).



Skróty: group=ER-/HER2- non-metastatic BC - kohorta pacjentów ER-/HER2- z nieprzerzutowym rakiem piersi opracowana na podstawie oszacowania własnego Agencji według połączonych danych NFZ i KRN (2015-2019); group=Placebo-chemotherapy – kohorta pacjentów z badania Keynote-522 ramienia komparatora, tj. Placebo + chemioterapia.

Diagnoza zgodna z wnioskowanym wskazaniem odpowiada w Polsce za utratę ok. 16 731 YLL. Wprowadzenie do terapii pembrolizumabu wiązałoby się z potencjalnym zmniejszeniem utraty YLL o ok. 28% (Rysunek 4).

Rysunek 4. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (wczesny TNBC).**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

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.

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 była ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium trójmiejscowego raka piersi (TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z samą chemioterapią.

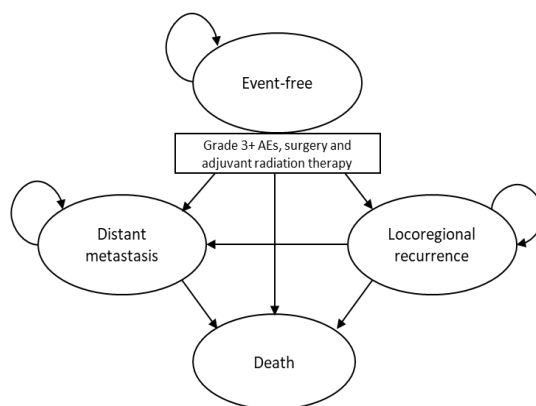
Przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności. Zastosowano model Markowa z czterema stanami zdrowia:

- 1) wolny od zdarzeń (EF),
- 2) nawrót miejscowo-regionalny (LR),
- 3) przerzuty odległe (DM),
- 4) zgon.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując 51-letni horyzont oszacowań. Przyjęto tygodniową długość cyklu w modelu.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Rysunek 5. Struktura modelu ekonomicznego.



5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

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

Parametr				
	Pembrolizumab	Chemioterapia	Pembrolizumab	Chemioterapia
ICUR [zł/QALY]				

Skróty: 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 porównaniu z samą chemioterapią jest

Wyniki analizy wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia analizy zidentyfikowane przez Agencję i zestawione w następujących rozdziałach.

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, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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 (scenariuszowej) i probabilistycznej analiz wrażliwości.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowań:

- dla analizy ;
- dla analizy .

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

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Zastrzeżenia budzi modelowanie skuteczności pembrolizumabu poza czas obserwacji badania klinicznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni. Zastrzeżenia budzi nieproporcjonalnie wysoki odsetek pacjentów doświadczających zgonu w ostatnim cyklu modelu, tj. na koniec horyzontu czasowego 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 przydatność 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 krzywej modelowania funkcji przeżycia (EFS) wpływał na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu pembrolizumabu. Analogiczne zastrzeżenie do analiz MSD zgłosił NICE i CADTH (NICE 2022, CADTH 2022). Agencja przeprowadziła rekonstrukcję danych funkcji przeżycia i ekstrapolację wyników poza okres obserwacji w badaniu klinicznym. Zgodnie z wynikami analizy, kryterium informacyjnego AIC i BIC oraz wnioskami NICE modelowanie EFS w ramieniu pembrolizumabu powinno być prowadzone z użyciem krzywej logistyczno-normalnej.

Zastrzeżenia Agencji budzi relatywnie długie przeżycie pacjentów w modelu i fakt, że nieproporcjonalnie wielu pacjentów doświadcza zgonu w ostatnim cyklu analizy. Analiza inkrementalnego przyrostu pacjentów w stanie zgon i wysoki odsetek pacjentów doświadczających zgonu na koniec okresu obserwacji (patrz czerwony punkt na wykresie poniżej, Rysunek 6) wskazuje na nieadekwatne oszacowanie ryzyka zgonu pacjentów.

Poważne zastrzeżenia Agencji budzi brak zastosowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem pacjentów. Dekrement użyteczności związany z wiekiem powinien być zastosowany do wszystkich stanów w modelu z wyłączeniem stanu zgon, tj. EF, DM, LR.

Analiza wnioskodawcy w żadnym ze scenariuszy nie szacuje wyników z uwzględnieniem zanikania efektu pembrolizumabu (ang. *treatment effect waning*) i zrównania ryzyka wystąpienia zdarzeń między ramionami badania w dalszym horyzoncie analizy, np. 5-, 10-letnim.

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 krzywej modelowania przeżycia pacjentów w ramieniu pembrolizumabu. Obliczenia własne Agencji przygotowano dla modelu przedziałowego z punktem odcięcia w 50 tygodniu z użyciem rozkładu logarytmiczno-normalnego zamiast rozkładu uogólnionego gamma (podejście analogiczne do wypracowanego przez NICE (2022)).
- Zastosowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem pacjentów z wykorzystaniem funkcjonalności modelu wnioskodawcy (na podstawie Ara 2010).
- Skróceniu horyzontu czasowego analizy z 51 lat do 41 lat (90 rok życia pacjenta) w celu wyeliminowania z obliczeń nieproporcjonalnie wysokiego odsetka zgonów w 100 roku życia pacjentów, a tym samym nieadekwatnych efektów zdrowotnych zliczanych w ramieniu pembrolizumabu, które byłyby niezwykle mało prawdopodobne do osiągnięcia w warunkach rzeczywistych.
- Aktualizacji tablic trwania życia dla populacji Polski (za 2021 rok).

Modyfikacja założeń wnioskodawcy wpłynęła

(Tabela 24). Największy wpływ na zmianę oszacowań miała zmiana modelowania krzywej przeżycia.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkową analizę wrażliwości uwzględniając zanikanie efektu pembrolizumabu (ang. *treatment effect waning*) i zrównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń między ramionami badania po 10 latach, tj. przyjmując ryzyka wystąpienia zdarzeń (EFS) na poziomie obserwowanych w ramieniu chemioterapii po 10 latach. Dodatkowe założenie wpłynęło na dalsze zwiększenie ICUR do (Tabela 25).

Oszacowanie Agencji w zakresie inkrementalnej użyteczności pembrolizumabu pokrywa się z oszacowaniem analizy kanadyjskiej (CADTH 2022), gdzie $\Delta QALY=1,31$.

Tabela 24. 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 [zł]		

Skróty: RSS - instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme), 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: zrównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń między ramionami badania po 10 latach (ang. *treatment effect waning*).

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

Skróty: RSS - instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme), 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 Agencja przeprowadziła własne obliczenia do analizy ekonomicznej poprzez modyfikację niektórych założeń (zastosowanie ekstrapolacji EFS przy użyciu rozkładu logarytmicznego normalnego w ramieniu pembrolizumabu, zastosowanie dekrementów użyteczności związanych wiekiem pacjentów, optymalizacja horyzontu analizy do 41 lat, 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 od oszacowań wnioskodawcy.**

Uwagi Agencji są spójne ze zidentyfikowanymi w innych raportach HTA dot. pembrolizumabu. W szczególności oszacowanie Δ QALY Agencji odpowiada oszacowaniom kanadyjskim (CADTH 2022).

Tabela 26. Zestawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych.

Kraj (referencje)	Scenariusz	Δ QALY	Δ Kosztów [zł]	ICUR [zł/QALY]
Kanada (CADTH 2022)	Analiza podstawowa	1,31	344 326 (CA\$106 930)	262 142 (CA\$81,408/QALY)
	Analiza wrażliwości (dawki pembrolizumabu na masę ciała pacjenta)	1,31	287 884 (CA\$89,402)	217 862 (CA\$67,657/QALY)
Wielka Brytania (NICE 2022)	ICUR utajniony	-	-	-

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

5.4.1. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność przyjęto w oparciu o badanie Keynote-522 (dane z poziomu pacjenta – dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu EF do stanów DM, LR i zgon szacowano na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia (EFS i prawdopodobieństwa, że zdarzenie EFS będzie stanowiło

LR, DM lub zgon. Modelowanie zakładało opracowanie rozkładów parametrycznych przez dopasowywanie różnych modeli (wykładniczego, Weibulla, logarytmiczno-normalnego, log-logistycznego, Gompertza, gamma i uogólnionego gamma) do danych na poziomie pacjentów z badania Keynote-522 w celu ekstrapolowania EFS poza okres obserwacji badania klinicznego. Prawdopodobieństwo zdarzenia EFS było ograniczone umieralnością z dowolnej przyczyny.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3+ stopnia ciężkości z dowolnych przyczyn o częstości występowania przynajmniej 5% z połączonej fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej na podstawie badania Keynote-522.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego – nabycia leków i podania, koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych).

Użyteczności stanów zdrowia

Dane wejściowe w zakresie użyteczności oparto na danych z 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D-5L) zebranych w badaniu Keynote-522 przekonwertowane na wartości użyteczności oparte o populację przy użyciu opublikowanych algorytmów. W drodze przeglądu literatury nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia. Do analizy wrażliwości przyjęto użyteczności stanów zdrowia w oparciu o zlecenia dla innych leków stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym raka piersi (zlecenia nr 89/2017; 71/2020; AOTMiT BIP).

Dyskontowanie

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

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),

W analizie porównano skutki finansowe scenariuszy: istniejącego (stosowanie standardowej chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym) oraz nowego (). 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 oszacowano uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne — koszty leczenia okołoperacyjnego (nabycia leków i podania), koszty zabiegu chirurgicznego, radioterapii, leczenia przerzutów odległych, standardowego monitorowania w stanie wolnym od zdarzeń (EF), wznowy miejscowo-regionalnej (LR) i przerzutów odległych (DM), opieki terminalnej (tzw. opieka końca życia) i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizowano wariant minimalny i maksymalny oszacowania oraz scenariusze analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował w oparciu o dane literaturowe i opinie ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji docelowej szacowano w oparciu o liczbę chorych z nowotworem złośliwym piersi w Polsce (dane KRN) ważoną odsetkiem chorych z TNBC (oszacowanie ekspertów), odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (dane literaturowe) i odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia (oszacowanie 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 budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą (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		

* dotyczy pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z informacjami przedstawionym w aktualnym obwieszczeniu MZ, pembrolizumab jest refundowany w Polsce w ramach trzech programów lekowych — B.6, B.52 oraz B.59.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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

Skróty: RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), 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 włączony 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	Niska wiarygodność oszacowań z uwagi na błędną identyfikację scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zastrzeżenia Agencji budzi niedoszacowanie przez wnioskodawcę 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). Tym samym wybór scenariusza analizy podstawowej nie obejmuje scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

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). Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, która wykazała wysoką stabilność modelu.

Oszacowania wnioskodawcy mają niską wiarygodność z uwagi na błędny wybór scenariusza najbardziej prawdopodobnego do analizy podstawowej.

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

W związku z ograniczeniami zidentyfikowanymi w analizie wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne.

Szczególne zastrzeżenia analiza wnioskodawcy budzi niedoszacowanie odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego i leczenia pembrolizumabem w pierwszym i drugim roku refundacji. Analitycy Agencji przeanalizowali odsetek pacjentów włączanych do istniejących już programów lekowych w chorobach onkologicznych w celu oszacowania prawdopodobnego odsetka pacjentów stosujących pembrolizumab w I i II roku funkcjonowania programu lekowego.

W następnym kroku analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia obciążenia budżetu płatnika, stosując założenia analizy podstawowej Agencji z analizy ekonomicznej (patrz Rozdział 5.3.4) i oszacowaną liczebność populacji (Tabela 36).

Przyjęcie alternatywnych założeń wiązało się ze **wzrostem oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o 174% w pierwszym roku refundacji () oszacowanych przez wnioskodawcę) i o 168% w drugim roku refundacji () oszacowanych przez wnioskodawcę) (Tabela 32).**

Dodatkowo Agencja przeprowadziła analizę wrażliwości uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie analizy własnej połączonych danych NFZ i KRN: 4 000 i 4 050 pacjentów z nieprzerzutowym TNBC w I i II roku analizy (patrz również Rozdział 3.3, Tabela 7). Alternatywne oszacowanie liczebności pacjentów wykazało dalszy istotny wzrost **wzrostem oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o 181% w pierwszym roku refundacji () oszacowanych przez wnioskodawcę) i o 266% w drugim roku refundacji () oszacowanych przez wnioskodawcę) (Tabela 33).**

Tabela 31. Liczebność populacji docelowej: oszacowania Agencji

Populacja	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło (Czy zgodnie z analizą wnioskodawcy? T/N)
Liczba pacjentów z nowotworem złośliwym piersi (zachorowania)	21 629	22 076	KRN raporty ekstrapolacja (T)
Odsetek chorych z TNBC (trójjumny rak piersi)	8,86%		Oszacowania na podstawie danych bazy SEER (SEER 2022). Populacja pacjentów z TNBC rasy białej, innej niż latynoska (N)
Liczba pacjentów z TNBC	1 917	1 956	
Odsetek pacjentów z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium (T1c N1-2, T2-4 N0-2)	92,91%		Oszacowania na podstawie danych bazy SEER (SEER 2022). Populacja pacjentów z wczesnym lub miejscowo zaawansowanym TNBC, rasy białej, innej niż latynoska (N)
Liczba pacjentów z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium (T1c N1-2, T2-4 N0-2)	1 782	1 818	
Odsetek pacjentów z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium kwalifikujących się do leczenia neadjuwantowego / adjuwantowego			
Liczba pacjentów z TNBC wysokiego ryzyka we wczesnym stadium kwalifikujących się do leczenia neadjuwantowego / adjuwantowego			
Odsetek pacjentów stosujących pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym	59,15%	66,23%	Średnia odsetka pacjentów wchodzących do programów lekowych w pierwszych dwóch pełnych latach refundacji względem maksymalnej liczby pacjentów włączanej w latach 2019-2021 (B.50, B.53, B.56, B.58, B7.72, B.79) na podstawie danych NFZ (N)
Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym	923	1 054	

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

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

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji ()

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs wariant podstawowy	II rok, PLN	Zmiana vs wariant podstawowy
Wariant podstawowy wnioskodawcy		-		-
Scenariusz analizy wrażliwości Agencji		+281%		+266%

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania Agencji wskazują na dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego wynoszące w pierwszym roku refundacji i ponad w drugim roku refundacji. Prawie 98% wydatków wynika z kosztów nabycia pembrolizumabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego.

Finansowanie pembrolizumabu będzie się wiązało z istotnym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block containing multiple lines of yellow and red bars, representing obscured content.]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu – leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Keytruda, pembrolizumab, triple-negative breast cancer, triple-negativem mammakarzinom, d'un cancer du sein triple négatif. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metody leczenia w ww. wskazaniu. W 1 rekomendacji (CADTH 2022) leczenie dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi zalecane jest jedynie we wczesnym stadium choroby. Wytyczne te wskazują również szczegółowo jakie warunki należy spełnić aby lek został objęty refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022 Opinia nr 2022.0084/DC/S EM z dnia 17 marca 2022 r.	Keytruda: w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuacja leczenia po operacji jako monoterapia jako leczenie uzupełniające, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.	ANSM stwierdziła, że istnieje silne domniemanie skuteczności i bezpieczeństwa leku Keytruda w rozważanym wskazaniu. Ponadto Komitet ds. Przejrzystości (CT) uznał, że: <ul style="list-style-type: none"> • Przedmiotowe wskazanie stanowi rzadką chorobę powodującą niesprawność. Trójjemny rak piersi jest najmniej powszechnym podtypem, występującym w około 14 do 16% przypadków oraz jest nowotworem agresywnym o charakterze proliferacyjnym. • Nie można odkładać wdrożenia leczenia ponieważ obecnie nie ma odpowiedniej metody terapii. • Lek uznawany jest za innowacyjny, ponieważ obejmuje nowy mechanizm działania (immunoterapię) na tym etapie choroby z ustaloną korzyścią w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu i przerzutów (przeżycie pacjentów w grupie pembrolizumabu okazało się większe niż w grupie placebo (HR = 0,63 (95%CI: [0,48; 0,82]), p=0,0003). HAS biorąc pod uwagę opinię ANSM i CT zaleca 12-miesięczny okres zezwolenia na dostęp do leku dla pacjentów z ww. wskazaniem.
NICE 2022 Zalecenia nr TA851 z 14 grudnia 2022 r.	Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym trójjemnego wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi u dorosłych.	Pembrolizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym oraz samodzielnie jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym u osób dorosłych z trójjemnym: <ul style="list-style-type: none"> • wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu lub • miejscowo zaawansowany rakiem piersi. <u>Uzasadnienie:</u> Leczenie trójjemnego wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi obejmuje zazwyczaj chemioterapię, a następnie operację. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adiuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłuża czas do nawrotu choroby. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że leczenie pembrolizumabem wydłuża czas życia pacjenta.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Szacunki opłacalności mieszczą się w granicach tego, co NICE uważa za dopuszczalne w zakresie wykorzystania zasobów NHS, dlatego zaleca się pembrolizumab w ww. wskazaniu.
G-BA 2022 Decyzja z 15 grudnia 2022 r.	Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójmiejscowego raka piersi u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu.	G-BA wskazuje na dodatkową korzyść leku Keytruda w stosunku do innych terapii dla dorosłych z miejscowo zaawansowanym, trójmiejscowym rakiem piersi lub trójmiejscowym rakiem piersi we wczesnym stadium, z wysokim ryzykiem nawrotu; leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe. Biorąc pod uwagę materiał przekazany przez producenta oraz opinię IQWiG, G-BA wydała pozytywną opinię w sprawie podawania leku pacjentom z ww. wskazaniem od 15 grudnia 2022 r. do 1 października 2024 r.
CADTH 2022 Rekomendacja zwrotu kosztów nr PC0279-000 z 19 września 2022 r.	Leczenie dorosłych pacjentów z trójmiejscowym rakiem piersi we wczesnym stadium choroby , w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane monoterapii jako leczenia uzupełniającego po operacji.	CADTH zaleca, refundację leku Keytruda w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu dorosłych pacjentów z trójmiejscowym rakiem piersi we wczesnym stadium wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane jako leczenie uzupełniające w monoterapii po zabiegu chirurgicznym. Lek Keytruda powinien być refundowany tylko wtedy, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • został przepisany przez specjalistę (stan zdrowia pacjenta oraz jego sprawność powinny zostać określone przez lekarza jako stosunkowo dobre) • pacjent nie otrzymał wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej z powodu TNBC bez przerzutów • pacjent nie ma przeciwwskazań klinicznych do immunoterapii.

Skróty : ANSM – L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CT – la Commission de la Transparence), G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NHS – National Health Service, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, TNBC – trójmiejscowy 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: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu:

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 wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi (dalej wczesnym TNBC) 3 905. Według dodatkowych oszacowań własnych Agencji wczesny TNBC odpowiada w Polsce za utratę 16 731 YLL (ang. years of life lost – utracone lata życia)

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Pembrolizumab rekomendowany jest w najnowszych wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym NCCN i wytycznych ASCO. Zalecenia odnoszą się do trójjemnego raka piersi wysokiego ryzyka, przy czym kryterium to odnosi się do chorych w stadium II-III. ASCO rekomendacje stosowania pembrolizumabu sformułowało w odniesieniu do pacjentów w stadium T1cN1-2 lub T2-4N0 (stadium II lub III), wczesnego TNBC. W zaleceniach ASCO wskazano, iż pembrolizumab może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce. Wśród substancji refundowanych, wskazanych w rekomendacjach i wytycznych klinicznych, a także stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej (wg danych NFZ z lata 2020-2021) są: doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel oraz karboplatyna, stąd też wybór chemioterapii jako komparatora jest zgodny z wytycznymi postępowania terapeutycznego, jak i opiniami ekspertów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-522 na podstawie publikacji Schmid [redacted] oraz Schmid [redacted]

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była całkowita odpowiedź patologiczna (ang. pathological complete response, pCR), zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego oraz przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS). Pozostałe punkty końcowe obejmowały całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako ypT0 ypN0 i ypT0/Tis u wszystkich pacjentów; całkowitą odpowiedź patologiczną według wszystkich definicji u pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi; EFS wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi; przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) wśród wszystkich pacjentów i pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi.

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

- większy odsetek pacjentów osiągający całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR; OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001),
- zwiększenie przeżycia wolnego od zdarzeń (HR=0.63; (95%CI: 0,48 to 0,82); p<0.001),

- zwiększenie przeżycia całkowitego (HR=0,72; (95%CI: 0,51-1,02)).

Jak wskazano powyżej, diagnoza zgodna z wnioskowanym wskazaniem odpowiada w Polsce za utratę ok. 16 731 YLL. Według oszacowań Agencji, wprowadzenie do terapii pembrolizumabu wiązałoby się z potencjalny zmniejszeniem utraty YLL o ok. 28%.

Porównanie charakterystyki pacjentów z wnioskowanym wskazaniem w Polsce i włączonych do badania klinicznego Keynote-522 wykazało:

- polska populacja charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym odsetkiem pacjentek 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-522.

Istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, charakteryzującej się gorszym rokowaniem niż populacja badana, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-522.

Analiza bezpieczeństwa

Na wniosek Agencji wnioskodawca poszerzył zakres analizy bezpieczeństwa o badania, w których pembrolizumab stosowany był tylko w terapii neoadjuwantowej we wnioskowanej populacji (I-SPY2 i Keynote-173). Potrzebę poszerzenia analizy uzasadniały, zarówno rekomendacje kliniczne (wskazujące na występowanie ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych w związku z leczeniem opartym na pembrolizumabie, ASCO 2022), jak i stopień utraty pacjentów z badania (między grupą pembrolizumabu i chemioterapii (37% vs. 27%); RR=1,37; 95%CI: 1,14-1,65; p=0,0010; w grupie pembrolizumabu przerwanie udziału w badaniu w większości dotyczyło fazy terapii neoadjuwantowej i wynikało z wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

Najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia. Istotne statystycznie różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=3,94 (95%CI: 2,79–5,58) p<0,001), w tym ≥3 stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02) p<0,001). Poszerzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

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 EFS przy użyciu rozkładu logarytmicznego normalnego w ramieniu pembrolizumabu, zastosowanie dekrementów użyteczności związanych wiekiem pacjentów, optymalizacja horyzontu analizy do 41 lat, aktualizacja tablic przeżycia GUS) przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy. Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] jest prawie dwukrotnie wyższy od oszacowań wnioskodawcy (Tabela 24). Szacowana **wartość progowa ceny zbytu netto** przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, 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 Agencji wskazują na dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego wynoszące [redacted]. Prawie [redacted] wydatków wynika z kosztów nabycia pembrolizumabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach.

Finansowanie pembrolizumabu będzie się wiązało z [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Ekspert

wskazał:

„

”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne dotyczące rekomendacji refundacyjnych ocenianej technologii medycznej (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metody leczenia w ww. wskazaniu. W jednej rekomendacji (CADTH 2022) leczenie dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi zalecane jest jedynie we wczesnym stadium choroby.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda (pembrolizumab) nie jest refundowany krajach UE i , w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium trójjemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

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 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
Analiza nie zawiera przeglądu dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w szczególności nie zawiera przeglądu danych dotyczących rozpowszechnienia (chorobowości) miejscowo zaawansowanego oraz we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Przedmiotowe ograniczenie było zgłaszane trzykrotnie.	Tak	Wnioskodawca przesłał uzupełnienie zgodnie z oczekiwaniami Agencji
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), tj. kryteria selekcji dla populacji są szersze od opisu populacji docelowej wskazanej opisem programu lekowego. Dotyczy również analizy ekonomicznej.	Nie	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia w zakresie zastosowanych zapisów kryteriów selekcji. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
Analiza ekonomiczna		
Arkusz kalkulacyjny analizy ekonomicznej zawiera błędy i nie pozwala na powtórzenie wszystkich obliczeń, m.in. wyświetla komunikaty #N/D! (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)	Tak	Wnioskodawca przekazał funkcjonujący arkusz kalkulacyjny
Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej i analizy wrażliwości opartej o powszechnie przyjęte dobre praktyki modelowania krzywych przeżycia (§ 5. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). Proszę o uzupełnienie analizy podstawowej o wariant oparty o ekstrapolację przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) przy użyciu tych samych metod modelowania dla obu interwencji, zgodnie z uwagami NICE do analiz dot. pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (GID-TA10399).	Tak	Wnioskodawca przedstawił wymagane oszacowania.
Analiza wpływu na budżet		
Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet nie został zaimplementowany (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).	Tak	Wnioskodawca przekazał funkcjonujący arkusz kalkulacyjny
Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia), w szczególności oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględnia liczebności pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym potrójnie ujemnym rakiem piersi (oszacowanie objęło jedynie pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka we wczesnym stadium, których odsetek oceniono na 75% wszystkich pacjentów z TNBC).	Tak	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie zostało przyjęte.
Analiza nie zawiera maksymalnego oszacowania wyników. W obliczeniach użyto wartości średnich osadka [redacted]	Nie	Wnioskodawca przekazał wyjaśnienia we wskazanym zakresie. Wyjaśnienie nie zostało przyjęte. Agencja przedstawiła oszacowania własne

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Źródła badań pierwotnych	
<i>KEYNOTE-522</i>	
Dent 2020	R. Dent, J. Cortes, L. Pusztai, H.L. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, L. Jia, E. Jensen, V. Karantza, G. Aktan, J. O'Shaughnessy, P. Schmid. 10 KEYNOTE-522 Asian subgroup: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) + chemotherapy (chemo) followed by adjuvant pembro vs pbo for early triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2020; 31; 6: S1241-S1242.
Kummel 2022	S. Kümmel, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, J. Bergh, C. Denkert, Y. H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P. A. Fasching, F. Cardoso, Y. Ding, K. Tryfonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy, P. Schmid. Pembrolizumab vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC): phase 3 Keynote-522 study. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 48 (2022) e29-e43.
Schmid 2017	P. Schmid, J. Cortes Castan, J. Bergh, L. Pusztai, C. Denkert, S. Verma, H.L. McArthur, J. Zhao, G. Aktan, T. Dang, R. Dent. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28; 5: V72.
Schmid 2018	P. Schmid, J. Cortes, J. Bergh, L. Pusztai, C. Denkert, S. Verma, H.McArthur, S. Kummel, Y. Ding, V. Karantza, T. Dang, R. Dent. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; 36; 15.
Schmid 2019	P. Schmid, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H.L. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, J. O'Shaughnessy. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30; 6: V853-V854.
Schmid 2020	P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P. A. Fasching, F. Cardoso, M. Untch, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, R. Dent, J. O'Shaughnessy. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2020; 382; 9: 810-821.
Schmid 2021	P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P.A. Fasching, F. Cardoso, Y. Ding, K. Trydonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. <i>Annals of Oncology</i> 2021; 32; 9: 1198-1200.
Schmid 2022a	P. Schmid, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, J. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2022; 386; 6: 556-567.
Schmid 2022b	P. Schmid, J. Cortes, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y. H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P. A. Fasching, F. Cardoso, J. Andersen, D. Patt, M.I Danso, M. Ferreira, M. Mouret-Reynier, S. Im, J. Ahn, M. Gion, S. Baron-Hay, J. Boileau, Y. Zhu, W. Pan, K. Tryfonidis, V. Karantza, J. O'Shaughnessy. KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Event-free survival sensitivity and subgroup analyses. <i>Cancer Research</i> 2022 82 (4 Supplement): GS1-01.
<i>KEYNOTE-173</i>	
Schmid 2022a	P. Schmid, R. Salgado, Y. H. Park, E. Muñoz-Couselo, S. B. Kim, J. Sohn, S.-A. Im, T. Foukakis, S. Kummel, R. Dent, L. Yin, A. Wang, K. Tryfonidis, V. Karantza, J. Cortés, S. Loi, Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b openlabel, multicohort KEYNOTE-173 study, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.072
<i>I-SPY 2</i>	
Nanda 2020	Rita Nanda, et. al., Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial, <i>JAMA Oncol.</i> 2020;6(5):676-684. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6650
Wytyczne kliniczne	
ASCO 2021	Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Freedman RA, Gopalakrishnan R, Graff SL, Hassett MJ, King TA, Lyman GH, Maupin GR, Nunes R, Perkins CL, Telli ML, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Feb 20;39(6):685-693. doi: 10.1200/JCO.20.02510. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079579

ASCO 2021a Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745

ASCO 2022 Korde, L. A., M. R. Somerfield, D.L. Hershman. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*: 2022, JCO.22.00503

ESMO 2019 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.

NCCN 2022a National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 3.2022. <http://www.nccn.org> [dostęp: 10.05.2022 r.]

PTOK 2020 Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038

Pozostałe źródła

ChPL Keytruda Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.01.2023]

KRN <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-piersi-u-kobiet-czym-jest> [data dostępu: 03.01.2023]

KRN 2019 Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Paweł Olasek, Florentino Caetano dos Santos, Irminda Michalek, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, KRN, Warszawa 2021

NIZP-PZH PIB Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania, Warszawa 2022 <https://www.pzh.gov.pl/raport-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/>

Ryś-Bednarska 2012 Ryś-Bednarska M., Romanowicz H., Potrójnie ujemny rak piersi — diagnostyka i leczenie, *Nowotwory Journal of Oncology*, 2012, vol. 62, no. 6, p. 450-45.
ESMO, Rak Piersi Przewodnik dla pacjentów

ESMO przewodnik <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> [dostęp: 04.01.2023]

SEER 2022 SEER Preliminary Cancer Incidence Rate Estimates for 2017, and diagnosis years 2000 to 2017, SEER 18, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statistics/preliminary-estimates/>, based on the February 2019 SEER data submission and the November 2018 SEER data submission. Posted to the SEER web site, September 2019. [dostęp 22.12.2022]

Stec 2019 Stec R., Deptała A., Smoter M. ONKOLOGIA Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii. AsteriaMed 2019

Szczekliki 2020 Interna Szczekliki 2020. A. Szczekliki, P. Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.

Ustawa refundacyjna Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 13 stycznia 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. U. 2022 poz. 463
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp: 4.03.2022 r.]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted text block containing multiple lines of information, likely a table with several columns and rows of data, all obscured by yellow bars.]</p>	<p>[Redacted text block containing multiple lines of information, likely a table with several columns and rows of data, all obscured by yellow bars.]</p>	<p>[Redacted text block containing multiple lines of information, likely a table with several columns and rows of data, all obscured by yellow bars.]</p>
---	---	---


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

Spis Tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Keytruda]	10
Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – opis skrócony [ChPL Keytruda]	10
Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania	11
Tabela 4. Wnioskowane wskazanie	11
Tabela 5. Część klasyfikacji pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [PTOK 2020] 15	
Tabela 6. Zachorowalność i umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2019 roku w populacji kobiet [KRN]	15
Tabela 7. Zachorowalność na raka piersi w Polsce według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]	16
Tabela 8. Charakterystyka populacji pacjentów z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym) według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN]	16
Tabela 9. Liczebności populacji (nowe zachorowania/rok) według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję	17
Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	18
Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych	21
Tabela 12. Substancje czynne finansowane ze środków NFZ w latach 2021-2022 w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (ICD: C50)	22
Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru	22
Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
Tabela 15. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
Tabela 16. Analiza całkowitej odpowiedzi patologicznej, dla porównania pembrolizumab vs. chemioterapia	27
Tabela 17. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń, dla porównania Pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT 28	
Tabela 18. Analiza przeżycia całkowitego, dla porównania Pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT	28
Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa (wyniki komparatywne na podstawie obliczeń własnych Agencji). ..	29
Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu I-SPY 2 [Nanda 2020] (obliczenia własne Agencji).	30
Tabela 21. Charakterystyka populacji pacjentów z nieprzerzutowym rakiem piersi ER-/HER2- (z wczesnym stadium, miejscowo zaawansowanym) według oszacowań Agencji na podstawie danych NFZ, KRN za lata 2018-2019 [NFZ, KRN] oraz charakterystyka populacji badania Keynote-522	32
Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy [redacted]	35
Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	36
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – obliczenia Agencji [redacted]	39
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia Agencji ([redacted]): zrównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń między ramionami badania po 10 latach (ang. <i>treatment effect waning</i>).	39
Tabela 26. Zestawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych.	39
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji	42
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy	42
Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	42
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy ([redacted]).	43

Tabela 31. Liczebność populacji docelowej: oszacowania Agencji	44
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji	44
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji ([REDACTED]).	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab).	48
Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami	54
[REDACTED]	58

Spis Rysunków

Rysunek 1. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (wczesny TNBC) [GUS, Keynote-522, oszacowanie Agencji].....	16
Rysunek 2. Przepływ pacjentów w badaniu Keynote-522.	26
Rysunek 3. Przeżycie całkowite. Krzywa Kaplana Meiera dla kohorty ER-/HER2- z nieprzerzutowym rakiem piersi (oszacowanie własne Agencji według połączonych danych NFZ, KRN, rejestru zgonów (2015-2019) oraz kohorty z badania Keynote-522 ramienia komparatora (placebo + chemioterapia)).	33
Rysunek 4. Oszacowanie utraconych lat życia we wnioskowanej populacji (wczesny TNBC).	34
Rysunek 5. Struktura modelu ekonomicznego.	35
	38