



## Rekomendacja nr 11/2023

z dnia 16 stycznia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją 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**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją 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 na zaproponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki pierwotnego badania z randomizacją Keynote-522, obejmującego pełny schemat terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu, które wykazały, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło istotnie statystycznie na większy odsetek pacjentów osiągający całkowitą odpowiedź patologiczną zdefiniowaną jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego (pCR; OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001, mediana czasu obserwacji 5,5 miesiące (zakres: 2,7; 25,0), zwiększenie przeżycia wolnego od zdarzeń (HR=0,63; (95%CI: 0,48 to 0,82); p<0.001, mediana czasu obserwacji 39,1 miesiąca (zakres: 30,0; 48,0)) oraz brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym przeżycie całkowite (HR=0,72; (95%CI: 0,51-1,02)) w horyzoncie czasowym 36 miesięcy.

Dowody z badań klinicznych wskazują zatem, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Natomiast nie ma dowodów, że stosowanie PEM wpływa na przeżycie całkowite.

W badaniu Keynote-522 w ramieniu pembrolizumabu istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym  $\geq 3$  stopnia (OR=14,25,  $p < 0,001$ ) oraz utratę pacjentów z badania (37% vs. 27%); RR=1,37,  $p = 0,0010$ . W analizie bezpieczeństwa, poszerzonej na wniosek Agencji o badania, w których pembrolizumab stosowany był tylko w terapii neoadjuwantowej we wnioskowanej populacji (I-SPY2 i Keynote-173) wykazano, że najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia. Istotnie 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  $\geq 3$  stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02)  $p < 0,001$ ). Poszerzona analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

Ponadto, zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, [redacted] Należy jednak zaznaczyć, że modyfikacja założeń wnioskodawcy wpłynęła [redacted]. Największy wpływ na zmianę oszacowań miała zmiana modelowania krzywej przeżycia. Prognozowanie opłacalności ocenianej technologii jest wysoce niepewne, również w kontekście braku różnic IS w punkcie końcowym: przeżycie całkowite.

W analizie podstawowej wnioskodawcy, zaprognozowano [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted], i ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]. Jednakże z powodu niedoszacowania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego przez wnioskodawcę, przeanalizowano odsetek pacjentów włączanych do istniejących już programów lekowych w chorobach onkologicznych i przeprowadzono obliczenia obciążenia budżetu płatnika, stosując założenia analizy podstawowej z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Wskazały one wzrost oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o 74% w pierwszym roku refundacji ([redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę) i o 68% w drugim roku refundacji ([redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę). Powyższe rozbieżności wpływają na niepewność oszacowań.

Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii w programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” stosowanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu oraz wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, cena zbytu netto: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

## Problem zdrowotny

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, rozwijający się miejscowo w piersi, jak i dający przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Rak trójujemny, TNBC (ang. triple-negative breast cancer) to podtyp nowotworu piersi, który charakteryzuje się brakiem receptora estrogenowego i progesteronowego oraz nadekspresji HER-2.

Komórki raka TNBC charakteryzują się wysoką dynamiką wzrostu i złośliwością. W związku z brakiem receptorów, na które działają ukierunkowane leki onkologiczne, nie ma możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapia czy terapia anti-HER2, dlatego dla podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych i zastosowania odpowiednich metod leczenia konieczne jest rozróżnienie podtypów nowotworu (wczesny rak piersi, miejscowo zaawansowany rak piersi, przerzutowy rak piersi).

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi należą: płeć, wiek, mutacja genów BRCA1 i BRCA2, rodzinne występowanie raka piersi, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych, nadwaga, otyłość, łagodne choroby rozrostowe piersi oraz ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego.

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. W tym samym roku, rak piersi przyczynił się również do 6 951 zgonów wśród kobiet. Wg danych KRN w Polsce rak piersi najczęściej występuje u osób w wieku 65-69 lat.

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).

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

## Alternatywna technologia medyczna

Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce; doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid, paklitaksel oraz karboplatyna.

Wymienione technologie alternatywne są wskazywane w rekomendacjach i wytycznych klinicznych, a także stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (wg danych NFZ z lata 2020-2021).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w przypadku TNBC pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią:

- jest wskazany w leczeniu miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;

- 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 TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

Wnioskowany PL odnosi się do pierwszego z ww. wskazań rejestracyjnych i jest z nim zgodny.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją (Keynote-522) obejmujące pełny schemat terapii pembrolizumabem we wnioskowanej populacji, tj. pembrolizumab w terapii neoadjuwantowej a następnie w terapii adjuwantowej (międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, superiority, grupa A: pembrolizumab i chemioterapia, n= 784 pacjentów, grupa B: placebo i chemioterapia, n= 390 pacjentów), na podstawie publikacji [redacted] oraz [redacted]

Dodatkowo na wniosek Agencji wnioskodawca poszerzył zakres analizy bezpieczeństwa o badania, w których pembrolizumab stosowany był tylko w terapii neoadjuwantowej we wnioskowanej populacji. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania pierwotne z randomizacją:

- I-SPY2 (badanie fazy II oceniające leczenie pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka w stadium II/III, 181 chorych otrzymało samą chemioterapię a 69 pembrolizumab z chemioterapią i następnie chemioterapię bez pembrolizumabu, należy zauważyć, że TNBC miała mniej niż połowa pacjentek przyjmujących PEM (29 z 69 kobiet),
- Keynote-173 (badanie fazy Ib celem oceny bezpieczeństwa i wstępnej aktywności przeciwnowotworowej pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym osób z wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu. Pembrolizumab oceniano w skojarzeniu z chemioterapią w różnych dawkowaniach w kohortach, a do badania włączono 60 pacjentów).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania KEYNOTE-522 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów, gdzie ryzyko oceniono jako nieznanne. Jednakże, mając na uwadze, że patolog oceniający pCR, czyli pierwszorzędowy punkt końcowy, był zaślepiony, wydaje się, że ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną jest niskie.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

*Pierwszorzędowe punkty końcowe*

- pCR (ang. *pathological complete response*): oznaczający całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako stadium raka ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego,

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*), czyli obejmującej wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia.

#### *Drugorzędowe punkty końcowe*

- całkowita odpowiedź patologiczna, zdefiniowana jako stadium raka ypT0 ypN0 i ypT0/Tis u wszystkich pacjentów,
- całkowita odpowiedź patologiczna według wszystkich definicji u pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi,
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) wśród pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi,
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) wśród wszystkich pacjentów i pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi.

#### *Skuteczność*

##### Wyniki pierwotnego badania z randomizacją (Keynote-522)

##### Całkowita odpowiedź patologiczna (Schmid 2020)

Wyniki dla pCR pochodzą z pierwszej analizy okresowej (28 września 2018, mediana czasu obserwacji 5,5 miesiące (zakres: 2,7; 25.0)

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 (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). W grupie stosującej placebo i chemioterapię całkowitą odpowiedź patologiczną pCR w stadium ypT0/Tis ypN0 uzyskało 103 z 201 pacjentów, tj. 51,2%, a w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią 260 z 401 pacjentów, tj. 64,8 % populacji.

##### Przeżycie wolne od zdarzeń (Schmid 2022)

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).

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% tj. 123 z 784 pacjentów vs 23,8% czyli 93 z 390 pacjentów): 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% (662 z 784 pacjentów) w grupie pembrolizumabu oraz 76,8% (300 z 390 pacjentów) 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 istotne 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 (Schmid 2022)

W trakcie badania zmarło łącznie 80 chorych (10,2% tj. 80 z 784 pacjentów) w grupie pembrolizumabu i 55 z 390 chorych (14,1%) w grupie komparatora (HR=0,72; 95%CI: 0,51-1,02). Przeżycie całkowite w okresie 36 miesięcy wynosiło 89,7% (703 z 784 pacjentów) (95%CI: 87,3; 91,7) w grupie

pembrolizumabu vs. 86,9% (339 z 390 pacjentów) (95%CI, 83,0 do 89,9) w grupie komparatora; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup.

#### Jakość życia (Schmid 2022)



#### *Bezpieczeństwo*

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu vs. standardowej terapii okołoperacyjnej 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 populacji pacjentów otrzymującej leczenie (N=1174), najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w ramieniu interwencji i komparatora to: anemia (54,8% czyli 429 z 783 pacjentów w grupie pembrolizumabu vs 55,3% tj. 215 z 389 pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki”) oraz neutropenia (46,9%, tj. 367 z 783 pacjentów w grupie pembrolizumabu vs 47,6%, tj. 185 z 389 pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki”). Zaobserwowano istotnie statystycznie częstszy wzrost ALAT stopnia  $\geq 3$  w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą komparatora (OR 2,45 (95%CI: 1,18; 5,09)  $p=0,016$ ). W grupie pembrolizumabu wzrost ALAT stopnia  $\geq 3$  zaobserwowano u 43 z 783 pacjentów (5,5%), a w grupie oznaczonej jako „standard opieki” wśród 9 z 389 pacjentów (2,3%).

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść pembrolizumabu występowały w przypadku:

- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (OR 3,94 (95%CI: 2,79–5,58)  $p<0,001$ ), w tym  $\geq 3$  stopnia (OR 14,25 (95%CI: 5,21–39,02)  $p<0,001$ ), zdarzenie zaobserwowano w grupie pembrolizumabu u 43 z 783 pacjentów (5,5%), a w grupie oznaczonej jako „standard opieki” wśród 9 z 389 pacjentów (2,3%),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR 1,93 (95%CI: 1,49–2,51)  $p<0,001$ ), w grupie pembrolizumabu 341 z 783 pacjentów (43,6%), w grupie oznaczonej jako „standard opieki” 111 z 389 pacjentów (28,5%),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR 2,06 (95%CI: 1,55–2,75)  $p<0,001$ ), tzn. 267 z 783 pacjentów w grupie pembrolizumabu (34,1%) oraz 78 z 389 pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki” (20,1%),
- przerwania leczenia z powodu wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych (OR 2,34 (95%CI: 1,71–3,20)  $p<0,001$ ), tzn. 234 z 783 pacjentów (29,9%) w grupie pembrolizumabu oraz 60 z 389 pacjentów (15,4%) w grupie oznaczonej jako „standard opieki”,

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR 2,33 (95%CI: 1,68–3,22)  $p < 0,001$ ), tzn. 217 z 783 pacjentów w grupie pembrolizumabu (27,7%) vs 55 z 389 pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki” (14,1%),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR 3,4 (95%CI: 1,94–5,95)  $p < 0,001$ ), 217 z 783 pacjentów (27,7%) w grupie pembrolizumabu vs 55 z 389 (14,1%) pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki”,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR 4,13 (95%CI: 2,18–7,84)  $p < 0,001$ ), 84 z 783 (10,7%) pacjentów w grupie pembrolizumabu vs 11 z 389 (2,8%) pacjentów w grupie oznaczonej jako „standard opieki”.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Agencja wezwała 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.

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 względem chemioterapii występowały w przypadku:

- neutropenii (OR=5,00 (95%CI: 1,41–17,65)  $p=0,012$ )
- anemii (OR 2,09 (95%CI: 1,12–3,88)  $p=0,02$ )
- nudności  $\geq 3$  stopnia (OR 24,94 (95%CI: 1,32–469,56)  $p=0,032$ )
- wymiotów (OR 2,44 (95%CI: 1,33–4,48)  $p=0,004$ )
- biegunki (OR 2,06 (95%CI: 1,17–3,62)  $p=0,012$ )
- oraz większości zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:
  - niedoczynność tarczycy (OR 43,56 (95%CI: 2,45–773,75)  $p=0,01$ ),
  - nadczynność tarczycy (OR 24,94 (95%CI: 1,32–469,56)  $p=0,032$ ),
  - niewydolność nadnerczy (OR 37,16 (95%CI: 2,06–668,99)  $p=0,014$ ), w tym  $\geq 3$  stopnia (OR 30,95 (95%CI: 1,69–567,62)  $p=0,021$ ).

#### 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 martwiczym 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.

#### *Ograniczenia analizy*

- brak dostępności badań skuteczności praktycznej pembrolizumabu we wnioskowanej populacji,
- 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 zaślepienia w zakresie oceny efektów badania,
- brak wyników skuteczności w dłuższym okresie obserwacji, np. 10-letnim.

Ponadto warto zwrócić uwagę, iż zgodnie z analizami Agencji w populacji polskiej (określonej na podstawie danych NFZ, KRN, rejestru zgonów na rok 2019) w porównaniu z populacją z badania obserwuje się: (a) wyższą medianą wieku w momencie diagnozy (60 (21–96) vs. 48 (24–79) w ramieniu ChT), (b) niższym odsetkiem pacjentek poniżej 65 roku życia (63,02% vs. 87,7% w ramieniu ChT), (c) krótszym przeżyciem całkowitym polskich pacjentów leczonych chemioterapią w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w grupie chemioterapii w badaniu Keyonote-522. Powyższe także wpływa na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej.

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*



Przeprowadzono analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, 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.

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 [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### *Ograniczenia analizy*

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.

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.

Analiza inkrementalnego przyrostu pacjentów w stanie zgon i wysoki odsetek pacjentów doświadczających zgonu na koniec okresu obserwacji wskazuje na nieadekwatne oszacowanie ryzyka zgonu pacjentów.

Poważne zastrzeżenia 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.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku z zastrzeżeniami do analizy wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania. Przy obliczeniach korzystano z modelu wnioskodawcy i przy wykorzystaniu założeń wnioskodawcy z wyjątkiem:

- zmiany wyboru krzywej modelowania przeżycia pacjentów w ramieniu pembrolizumabu,
- zastosowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem pacjentów z wykorzystaniem funkcjonalności modelu wnioskodawcy (na podstawie Ara 2010),
- skrócenia 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 [redacted]. Największy wpływ na zmianę oszacowań miała zmiana modelowania krzywej przeżycia.

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. 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, według obliczeń Agencji wyniosła [redacted].

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 137 160 zł/QALY z RSS. Oszacowanie Agencji w zakresie inkrementalnej użyteczności pembrolizumabu (od 1,27 do 1,35) pokrywa się z oszacowaniem analizy kanadyjskiej (CADTH 2022), gdzie  $\Delta QALY=1,31$ .

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna Wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wnioskodawca wykonał analizę wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i świadczeniobiorcy, w 2-letnim horyzoncie czasowym. 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 [redacted] oszacowano uwzględniając bezpośrednio 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.

Założono, że liczba pacjentów u których będzie stosowany produkt leczniczy Keytruda wynosi [redacted] w II roku refundacji.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted], i ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowań:

- dla analizy [redacted],
- dla analizy [redacted].

### Ograniczenia analizy

Szczególne zastrzeżenia 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.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

### Obliczenia własne Agencji

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

Jednakże z powodu niedoszacowania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego przez wnioskodawcę, przeanalizowano odsetek pacjentów włączanych do istniejących już programów lekowych w chorobach onkologicznych i przeprowadzono obliczenia obciążenia budżetu płatnika, stosując założenia analizy podstawowej z analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wskazały one wzrost oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o 74% w pierwszym roku

refundacji ( [redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę) i o 68% w drugim roku refundacji ( [redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę).

Agencja przeprowadziła analizę wrażliwości uwzględniając szacunkową 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. Alternatywne oszacowanie liczebności pacjentów wykazało dalszy istotny wzrost oszacowanych kosztów inkrementalnych w analizie wpływu na budżet o 81% w pierwszym roku refundacji ( [redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę) i o 166% w drugim roku refundacji ( [redacted] oszacowanych przez wnioskodawcę).

Dodatkowe obliczenia własne Agencji pozwoliły ustalić, iż we wnioskowanym wskazaniu całkowity koszt nabycia pembrolizumabu wyniósłby maksymalnie 235 858 zł/pacjenta (maksymalnie 17 podań w ramach leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego). Dla porównania podobny schemat dostępny dla populacji z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, i obejmujący trastuzumab w skojarzeniu z pertuzumabem neoadjuwantowo a następnie trastuzumab adjuwantowo oszacowano na maksymalnie 109 583 zł/pacjenta (maksymalnie 18 dawek trastuzumabu i 6 pertuzumabu w tym pierwszą dawkę podwójną-nasycającą). Całkowite koszty nabycia obejmują przy tym wyłącznie lek aktywny, nie obejmują chemioterapii ani kosztów podania.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

[redacted]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę, że [redacted]

[redacted]

Szczegółowe uwagi znajdują się w AWA.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

[redacted]

[redacted]

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wśród odnalezionych rekomendacji do ocenianej technologii odnoszą się NCCN 2022 i ASCO 2022:

Pembrolizumab rekomendowany jest w leczeniu okołoperacyjnym (NCCN 2022, ASCO 2022). Zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, następnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i doksorubicyną/epirubicyną wg NCCN 2022) i kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (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 2022 rekomendacje stosowania pembrolizumabu w odniesieniu do pacjentów w stadium T1cN1-2 lub T2-4N0 (stadium II lub III), wczesnego TNBC.

W zaleceniach ASCO 2022 wskazano także, iż pembrolizumab może prowadzić do występowania ciężkich i trwałych zdarzeń niepożądanych.

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, wszystkie pozytywne:

- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), rekomendacja w leczeniu dorosłych pacjentów dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi we wczesnym stadium choroby, w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane monoterapii jako leczenia uzupełniającego po operacji. Lek Keytruda powinien być refundowany tylko wtedy, gdy stan zdrowia pacjenta oraz jego sprawność są stosunkowo dobre, pacjent nie otrzymał wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej z powodu TNBC bez przerzutów, pacjent nie ma przeciwwskazań klinicznych do immunoterapii,
- HAS 2022 (fr. *Haute Autorité de Santé*), rekomendacja stosowania leku Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuacja leczenia po operacji jako monoterapii jako leczenia uzupełniającego, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. HAS zaleca 12-miesięczny okres zezwolenia na dostęp do leku dla pacjentów z ww. wskazaniem,
- NICE 2022 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), rekomendacja stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym trójjemnego wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi u dorosłych. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadjuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) 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. Szacunki opłacalności mieszczą się w granicach tego, co NICE uważa za dopuszczalne, dlatego zaleca się stosowanie pembrolizumabu w ww. wskazaniu,
- G-BA 2022 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*), lek Keytruda rekomendowany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu. Wydano pozytywną opinię w sprawie podawania leku pacjentom z ww. wskazaniem od 15 grudnia 2022 r. do 1 października 2024.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda (pembrolizumab) [REDACTED]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1261.2022.20.PTO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
2. Raport nr WS.4231.3.2022. 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. Data ukończenia: 05.12.2022 r.