



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Keytruda (pembrolizumab)  
w ramach programu lekowego:  
B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)  
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.61.2024

Data ukończenia: 23.01.2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup>.

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AdjChT</b>	chemioterapia adjuwantowa
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALK</b>	kinaza Limfomy Anaplastycznej (Anaplastic Lymphoma Kinase)
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AUC</b>	pole pod krzywą (ang. area under the curve);
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>cCR</b>	całkowita odpowiedź patologiczna
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHEM/CHTH/ChT</b>	Chemioterapia
<b>CHIR</b>	Chirurgia (operacja)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIS/DDP</b>	cisplatyna
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CP</b>	cyklofosfamid
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DRP</b>	Drobnokomórkowy rak płuca
<b>EFS</b>	przeżycie wolne od zdarzenia
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society of Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od stanu zdrowia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>iv</b>	dożylnie
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MPR</b>	główna odpowiedź na leczenie
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAV</b>	Winorelbina
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP (NSCLC)</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NeoAdj</b>	neoadjuwant
<b>NeoAdjChT</b>	chemioterapia neoadjuwantowa
<b>NeoAdjChT</b>	chemioterapia neoadjuwantowa
<b>neoCRT</b>	Chemioterapia neoadjuwantowa
<b>neoCT</b>	Terapia neoadjuwantową chemioterapią
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIV/NIW</b>	Niwolumab
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PAK</b>	paklitaksel
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review

<b>pCR</b>	całkowita odpowiedź patologiczna
<b>PD-1</b>	białko programowanej śmierci komórki 1
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci 1
<b>PD-L2</b>	ligand receptora programowanej śmierci 2
<b>PEM (PEMBR)</b>	pembrolizumab
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TKI</b>	Inhibitory Kinaz Tyrozynowych (Tyrosine Kinase Inhibitors)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	17
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	18
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>34</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	49

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	51
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>53</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	63
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	66
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	68
5.4.	Komentarz Agencji .....	68
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	76
6.4.	Komentarz Agencji .....	76
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>82</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>85</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.10.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2469.2024.20.MKO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
  - Wnioskowane wskazanie:
    - w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

–

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

ck Sharp & Dohme B.V

Holandia

---

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
<b>Kod ATC</b>	L01FF02, leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
<b>Substancja czynna</b>	Pembrolizumab
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 mikrośrodoisku guza. Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodoisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedź guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie okołoperacyjne chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanzacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</li> <li>nieobecność mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanzacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego;</li> <li>chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;</li> <li>wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL;</li> <li>czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li>nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</li> <li>nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL;</li> <li>wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania

	objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Keytruda w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Keytruda stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Keytruda w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.
--	--

Źródło: ChPL Keytruda

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. (EMA). Data dopuszczenia we wnioskowanym wskazaniu: 25.03.2024 r. (EMA), 16.10.2023 r. (FDA).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czerniak,</li> <li>• <b>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.</li> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</li> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</li> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</li> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</li> <li>○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</li> </ul> </li> <li>• Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma),</li> <li>• Rak urotelialny,</li> <li>• Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma),</li> <li>• Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma),</li> <li>• Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient),</li> <li>• Rak przełyku,</li> <li>• Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer),</li> <li>• Rak endometrium,</li> <li>• Rak szyjki macicy,</li> <li>• Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</li> <li>• Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma).</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Brak

<p><b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>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.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>, RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego Keytruda w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.</p>
--	---

Źródło: ChPL Keytruda

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda podlegał ocenie Agencji czterokrotnie we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Niemniej pembrolizumab nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu okołoperacyjnym NDRP.

Pembrolizumab wielokrotnie podlegał ocenie Agencji w innych wskazaniach. Oceny te dotyczyły zasadności finansowania PEM w leczeniu raka obejmującego m.in.: nerki, piersi, jelito grube, przełyk, narządy głowy i szyi. Dodatkowo produkt leczniczy Keytruda był wielokrotnie oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Oceny Agencji w ramach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca na wczesnym stopniu zaawansowania podlegały również produkty lecznicze: Libtayo (cemiplimab), Opdivo (niwolumab), Tecentriq (atezolizumab), Imfinzi (durwalumab).

W przypadku oceny Agencji z 2020 r., Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%. Natomiast Rada uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , zgłaszając uwagę do projektu programu lekowego. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% i 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka, Prezes Agencji nie zarekomendował refundacji produktu leczniczego Keytruda w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ .

W 2019 r., Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w subpopulacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 z ekspresją PD-L1 w zakresach:  $\geq 50$ , 1-49% oraz <1%, w ramach grupy limitowej „1143.0 – Pembrolizumab” i wydanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady związanych z projektem programu lekowego i ograniczeń refundacji. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia RSS oraz nie zarekomendował refundacji produktu leczniczego Keytruda w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ .

W przypadku oceny w 2017 r., Rada Przejrzystości uznała niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, jednocześnie uznając za zasadne objęcie refundacją w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego RSS oraz umieszczenia w PL następującego, obligatoryjnego wniosku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia. Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W przypadku oceny w 2017 r. dotyczącej „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, w ramach wnioskowanego programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i &lt; 1%.</p> <p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego – wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.</p> <p>Rada [redacted] i uznaje za [redacted] do poziomu pozwalającego na uzyskanie [redacted] w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 <math>\geq 50\%</math>. Analiza ekonomiczna wykazała, [redacted], stosowanie pembrolizumabu [redacted] w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 &lt; 1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia</b> refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 &lt; 1% i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 &lt; 1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 <math>\geq 50\%</math> mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii.(...)</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu (jako terapii dodanej) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem schematu chemioterapii. Dodatkowo dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 <math>\geq 50\%</math> przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z CP względem pembrolizumabu w monoterapii.</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+ CP/CnP vs. CP/CnP) dla całkowitej populacji (niezależnie od stopnia ekspresji w PD-L1) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji na korzyść pembrolizumabu. Również w punktach końcowych dot. odpowiedzi na leczenie pembrolizumab charakteryzował się wyższą skutecznością.</p> <p>Wyniki dla poszczególnych subpopulacji również wskazują na wyższą skuteczność pembrolizumabu jako terapii dodanej do chemioterapii dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Natomiast wyniki porównania pośredniego (pembrolizumab w monoterapii vs. pembrolizumab+CP) w populacji pacjentów z PD-L1 <math>\geq 50\%</math> nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.</p> <p>Należy przy tym mieć na uwadze, że badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczeniami m.in. w zakresie przeprowadzonej analizy wyników, uwzględnionej populacji docelowej (populacja rozbieżna z wnioskowaną), czy też braku danych publikowanych dla przeprowadzonego porównania pośredniego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest [redacted] względem CP/CnP. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje [redacted]</p> <p>Dla oszacowania pembrolizumabu w skojarzeniu z CP vs. pembrolizumab w monoterapii w subpopulacji PD-L1 <math>\geq 50\%</math> wnioskowana technologia okazała się [redacted].</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazuje [redacted] budżetu płatnika publicznego związane z refundacją pembrolizumabu. [redacted] wydatków został oszacowany na poziomie [redacted] w przypadku</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>objęcia refundacją wskazanych dwóch subpopulacji pacjentów (oszacowanie łączne dla dwóch populacji: PD-L1&lt;1% i PD-L1 1-49%).</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1&lt;1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: ≥ 50%, 1-49% oraz &lt; 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• finansowania wnioskowanej terapii w ramach istniejącego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w dwóch modułach;</li> <li>• w pierwszym module – u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresach: ≥ 50% (jak dotychczas);</li> <li>• w drugim – stosowanie leku Keytruda wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49%;</li> <li>• wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie programu lekowego, również w przypadku stwierdzenia stabilizacji choroby nowotworowej;</li> <li>• dodanie zapisów precyzujących zastosowanie podtrzymania w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem;</li> <li>• dodanie oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie oraz ewentualne określenie narzędzia/skali oceny;</li> <li>• dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu (leku nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga);</li> <li>• wprowadzenie zapisu ograniczającego możliwość stosowania programu jedynie w ośrodkach zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i posiadających doświadczenie w stosowaniu immunoterapii.</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi [redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby;</li> <li>• wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych;</li> <li>• wprowadzenie [redacted].</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo, przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest [redacted]</p> <p>[redacted] W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczyć możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksycywność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1&lt;1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 25 ml/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1≥50%.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 ≥ 50%.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1&lt;1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 ≥ 50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu (jako terapii dodanej) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem schematu chemioterapii. Dodatkowo dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 ≥50% przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z PP względem pembrolizumabu w monoterapii.</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+PP vs. PP) dla całkowitej populacji (niezależnie od stopnia ekspresji w PD-L1) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji na korzyść pembrolizumabu. Również w punktach końcowych dot. Odpowiedzi a leczenie pembrolizumab charakteryzował się wyższą skutecznością.</p> <p>Wyniki dla poszczególnych subpopulacji również wskazują na wyższą skuteczność pembrolizumabu jako terapii dodanej do chemioterapii dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Natomiast wyniki porównania pośredniego (pembrolizumab w monoterapii vs. pembrolizumab+PP) w populacji pacjentów z PD-L1 ≥ 50% nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest [redacted] Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje się [redacted]</p> <p>Dla oszacowania pembrolizumabu w skojarzeniu z PP vs. pembrolizumab w monoterapii w subpopulacji PD-L1 ≥ 50% ICUR wyniósł [redacted]</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazuje [redacted] budżetu płatnika publicznego związane z refundacją pembrolizumabu. [redacted] wydatków został oszacowany na poziomie [redacted] w przypadku objęcia refundacją wskazanych dwóch subpopulacji pacjentów (oszacowanie łączne dla dwóch populacji: PD-L1 &lt; 1% i PD-L1 1-49%).</p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1&lt;1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</b></p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem platyny jest przede wszystkim uzasadnione na podstawie wyników badania KEYNOTE-010. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych stwierdzono znamienne różnice w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (17,3 miesiąca wobec docetakselu - 8,2 miesiąca) co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 50%. W omawianej populacji chorych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, wykazano podwyższenie ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia docetakselem (OPR 30% vis 8 %). Byłby to jedyny refundowany lek immunoterapeutyczny w tym wskazaniu.</li> <li>2. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.</li> </ol>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 ml/ml, 1 fiole. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34).</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r., które dotyczyło objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Wyniki analizy wykazywały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksemem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetreksesem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy DCT i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla mediany okresu obserwacji 13,1 mies.). Natomiast, przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 mies. w grupie PEMBR i 4,1 mies. w grupie DCT dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 mies.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: analizę skuteczności pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast analizę efektywność w porównaniu z pemetreksesem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w których nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1.</p> <p>Ponadto utrudnione jest wnioskowane na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetreksesem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z uwzględnieniem wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX preparatów niezgodnych z zapisami programu lekowego oraz z ekstrapolacją wyników analizy na 20 letni horyzont czasowy, który w omawianej chorobie jest mało prawdopodobny.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 48 mln zł, i 99 mln w 2 kolejnych latach finansowania. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej, która zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych może być znacznie wyższa.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje limfocytowy receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Hamownie wiązania PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2 wzmaga przeciwnowotworową odpowiedź limfocytów T.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z poziomem ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych powyżej 50%, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK, oceniano w niezaślepienym, randomizowanym badaniu Keynote 024. W badaniu tym porównywano pembrolizumab ze standardową chemioterapią. W populacji pacjentów z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie (<math>p &lt; 0.005</math>) redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią (nie osiągnięto mediany przeżycia). Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie (<math>p &lt; 0.001</math>) redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czasu wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii.</p> <p>Tolerancja leczenia była zadowalająca; zdarzenia niepożądane takie jak nudności, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, neutropenia, wymioty, gorączka, zapalenie jamy ustnej zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, małopłytkowość, leukopenia, zaburzenia smaku występowały rzadziej w grupie otrzymującej pembrolizumab niż w grupie pacjentów leczonych standardową chemioterapią. W przypadku zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie leczonych pembrolizumabem częściej występowały zaburzenia funkcji tarczycy, zapalenie płuc, ciężkie reakcje skórne oraz zapalenie okrężnicy.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Nie stwierdzono różnic pod względem funkcjonowania poznawczego oraz emocjonalnego.</p> <p>Rekomendacje kliniczne (NCCN 2017) wskazują na zasadność stosowania pembrolizumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV z ekspresją PD-L1 w pierwszej linii leczenia. Rekomendacje NCI 2017 wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu w stadium IV zaawansowania nowotworu bez precyzowania linii leczenia.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, współczynnik ICUR dla porównania z pembrolizumabu ze standardową chemioterapią przekracza próg efektywności kosztowej.</p> <p>Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowoduje znaczący wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego o ok.</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[redacted] odpowiednio w 1, 2 i 3 roku refundacji ([redacted] z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka).</p> <p>Nie są znane żadne rekomendacje refundacyjne (być może w związku z niedawną rejestracją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (2017)).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia.</p> <p>Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Stanowi to ograniczenie wiarygodności badania, które może sugerować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej uzyskiwane efekty zdrowotne mogą być odmienne.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p>Oszacowany Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (w wariantcie z RSS) jest ponad [redacted] krotnie wyższy od wskazanego progu opłacalności.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [redacted]. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także wskazanie, że przyjęte w modelu odsetek pacjentów i procent przyjęcia rynku stanowi założenie konserwatywne, które może nie odzwierciedlać warunków rzeczywistych.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W programie lekowym
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143. Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zarejestrowane dla leku Keytruda wskazanie to leczenie neoadjuwantowe w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a następnie kontynuacja w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zarejestrowanego zapisami programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Najważniejsze zapisy przedstawiono w Tabeli 1.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Keytruda będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem Keytruda ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

#### Instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

#### Definicja

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

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Źródło: AWA Libtayo 2024

<sup>3</sup> Pembrolizumab podlega obecnie finansowaniu w programie B.6 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)

## Klasyfikacja

Pierwotne nowotwory płuca dzieli się ze względu na postać morfologiczną warunkującą cechy kliniczne, przebieg oraz sposób postępowania terapeutycznego:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) – stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
  - gruczołowy (około 40% przypadków) – najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
  - płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) – bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
  - wielkokomórkowy (mniej niż 10% przypadków) – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakeraku.
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Według klasyfikacji TNM (przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha T oznacza rozległość guza pierwotnego (ang. *tumor*), cecha N – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (ang. *nodes*), cecha M – obecność przerzutów odległych (ang. *metastases*).

Klasyfikacje TNM i stopień zaawansowania przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w nie drobnokomórkowym raku płuca (źródło: mp.pl)**

Cecha	Charakterystyka
<b>Guz pierwotny</b>	
<b>TX</b>	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
<b>T0</b>	nie ma cech guza pierwotnego
<b>Tis</b>	rak przedinwazyjny ( <i>in situ</i> )
<b>T1</b>	guz o największym wymiarze $\leq 3$ cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego
<b>T2</b>	guz o największym wymiarze $> 3$ cm, ale $\leq 5$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: – naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy – naciekający opłucną trzewną – guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
<b>T3</b>	guz o największym wymiarze $> 5$ cm, ale $\leq 7$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: – bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
<b>T4</b>	guz o największym wymiarze $> 7$ cm lub o $\geq 1$ z następujących cech: – naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu – guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
<b>Węzły chłonne</b>	
<b>NX</b>	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
<b>N0</b>	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
<b>N1</b>	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
<b>N2</b>	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
<b>N3</b>	przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
<b>Przerzuty</b>	
<b>Mx</b>	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
<b>M0</b>	Przerzuty w odległych narządach nieobecne

<b>M1</b>	Przerzuty w odległych narządach obecne
-----------	--

**Tabela 6. Stopień zaawansowania raka płuca określony na podstawie klasyfikacji TNM 8. (źródło: mp.pl)**

Stopień	Stopień zaawansowania
<b>IA</b>	T1 N0 M0
<b>IB</b>	T2a N0 M0
<b>IIA</b>	T2b N0 M0
<b>IIB</b>	T1a.c, T2a,b N1 M0 lub T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T1a.c, T2a,b N2 M0 lub T3 N1 M0 lub T4 N0, N1 M0
<b>IIIB</b>	T1a.c, T2a,b N3 M0 lub T3, T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	T3, T4 N3 M0
<b>IV</b>	każdy T każdy N M1

Źródło: Medycyna Praktyczna (Pobrano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.>, dnia 20.01.2025 r.)

### Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat.

Źródło: Szczeklik 2022

Większość statystyk dotyczących raka płuca obejmuje zarówno drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jak i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Łącznie około 10-15% wszystkich raków płuc to DRP, a około 80-85% to NDRP. Główne podtypy NDRP to gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i rak wielkomórkowy. Te różne odmiany, które mają swój początek w różnych rodzajach komórek płucnych są klasyfikowane razem jako niedrobnokomórkowy rak płuca, ponieważ ich terapia i prognozy często wykazują podobne cechy.

Źródło: AWA Libtayo 2024

W Polsce rak płuca jest piątym co do częstości występowania nowotworem (po raku piersi, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38,7 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory. W Europie i na świecie rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 3,2 mln, co stanowi 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2022 roku wyniosła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln.

Źródło: GLOBOCAN 2022, APD wnioskodawcy

W Polsce rak płuca stanowi 16% u mężczyzn i 9% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Źródło: KRN 2021

### Rokowanie

Rak płuca jest uznawany za jeden z najgorzej rokujących wśród wszystkich nowotworów. Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stopniu choroby – od stanu sprawności i stopnia utraty masy ciała pacjenta w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W Polsce, około 14,5% chorych na raka płuca oraz 10-15% chorych, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca przeżywa 5 lat od rozpoznania.

Źródło: PTOK 2022, Szczeklik 2022

Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Źródło: AWA Opdivo 2024, PTOK 2021, KRN 2019

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem wykorzystano dwie opinie eksperckie: od prof. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie opinii ekspertów populacja dorosłych chorych z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II, IIIA i IIIB (N2), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 może wynieść od ok. 176 do 780 pacjentów (wzięto pod uwagę obecną liczbę chorych w Polsce).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów**

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II, IIIA i IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> .		
Obecna liczba chorych w Polsce	1 300	ok. 880
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2 000	ok. 900
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	60%	20%
Źródło	Oszacowanie własne	KRN Onkologia Kliniczna pod red. M. Krzakowskiego szacunek własny
Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II, IIIA i IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfik. TNM: - pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; - wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; - niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1.		
Obecna liczba chorych w Polsce	1 000	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	2 000	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	60%	-
Źródło	Oszacowanie własne	-

#### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła w latach 2021-2023 odpowiednio: 75 070 pacjentów w 2021 r., 77 714 w 2022 r., 81 774 w 2023 r.

Natomiast liczba pacjentów otrzymujących leki refundowane w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” wyniosła odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 oraz leczonych w programie B.6 w latach 2018 – 2023 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 8. Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.6 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34**

Rok	Populacja pacjentów		
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34	Sprawozdanych w programie B.6	Otrzymujących lek w programie B.6
2018	77 639	1 321	1 262
2019	78 498	3 272	3 249
2020	74 497	4 166	4 143
2021	75 070	6 017	5 970
2022	77 714	7 675	7 638
2023	81 774	10 092	10 052

Różnice między liczbą pacjentów sprawozdanych w programie B.6 a liczbą pacjentów otrzymujących lek w programie B.6 mogą wynikać z faktu, że nie każdy pacjent zakwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego ostatecznie rozpocznie leczenie lub pod koniec jednego roku pacjenci zostali zakwalifikowani do leczenia, a rozpoczęcie podawania leku nastąpiło już w nowym roku.

### 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) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI);
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.01.2025 r. Wyniki ograniczono do dokumentów opublikowanych po 2023 roku ze względu na rejestrację przez FDA w dniu 16.10.2023 r. pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę jako leczenie neoadjuwantowe wraz z kontynuacją w monoterapii jako leczenie pooperacyjne, uzupełniające w resekcyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca u dorosłych pacjentów.

Ogółem uwzględniono trzy opracowania wytycznych dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: NCCN 2025, NICE 2024 oraz NCI 2024.

Wytyczne NCCN 2025 rekomendują ocenę chorego pod kątem terapii przedoperacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania niwolumabu, pembrolizumabu lub durwalumabu w leczeniu okołoperacyjnym u pacjentów z guzami  $\geq 4$  cm lub z zajęciem węzłów bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. W przeciwnym razie należy zastosować neoadjuwantową chemioterapię. Wytyczne NCCN zalecają resekcję w przypadku nowotworów możliwych do leczenia operacyjnego.

Wytyczne NCI z 2024 w przypadku resekcyjnych pacjentów w IIA, IIB stopniu zaawansowania rekomendują m.in.: chemioterapię neoadjuwantową, immunoterapię neoadjuwantową niwolumabem z chemioterapią oraz okołoperacyjną immunoterapię (m.in. pembrolizumabem) z chemioterapią. W stadium IIIA zaleca się m.in.: leczenie chirurgiczne z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową, chemo/chemioradioterapię neoadjuwantową,

immunoterapię neoadjuwantową niwolumabem z chemioterapią oraz okołoperacyjną immunoterapię (pembrolizumabem, niwolumabem, toripalimaben, durwalumabrm) z chemioterapią.

W wytycznych NICE z 2024 nie wskazano informacji na temat zastosowania immunoterapii w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym raka płuca.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 wer 3.2025	<p><b><u>Okołoperacyjne leczenie systemowe</u></b> <b><u>Neoadjuwantowa terapia systemowa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z guzami <math>\geq 4</math> cm lub z zajęciem węzłów powinni zostać poddani ocenie pod kątem terapii przedoperacyjnej, z silnym rozważaniem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego + chemioterapia. W przeciwnym razie należy zastosować neoadjuwantową terapię systemową dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego.</li> <li>• Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i rearanżacji ALK (stadia IB-IIIa, IIIB [T3-4,N2]). Status PD-L1 można połączyć z oceną innych czynników klinicznych w celu określenia pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z chemioterapii indukcyjnej i inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego.</li> <li>• Po ocenie chirurgicznej pacjenci, którzy mogą otrzymać chemioterapię adjuwantową, mogą być alternatywnie leczeni indukcyjną terapią systemową.</li> </ul> <p><b>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów kwalifikujących się do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu końcowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab 360 mg i chemioterapia z podwójną dawką platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle z opcją kontynuacji leczenia niwolumabem jako leczenie uzupełniające po operacji (u pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub rearanżacji w genie ALK). [kategoria 1]</li> <li>• Niwolumab i hialuronidaza-nvhy podawane podskórnym mogą być stosowane zamiast niwolumabu podawanego dożylnie. Niwolumab i hialuronidaza-nyhy różnią się pod względem dawkowania i sposobu podania od niwolumabu podawanego dożylnie.</li> <li>• Opcje chemioterapii z podwójną dawką platyny obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> lub 200 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (dowolna histologia),</li> <li>▪ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histologia niepłaskonabłonkowa),</li> <li>▪ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> lub 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu (histologia płaskonabłonkowa),</li> <li>▪ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> lub 200 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (dowolna histologia).</li> </ul> </li> <li>• Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histologia niepłaskonabłonkowa),</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> lub 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu (histologia płaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> <li>• Pembrolizumab 200 mg i terapia podwójna oparta na cisplatynie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuacja jako pembrolizumab pojedynczego leku jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym: [kategoria 1] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu (histologia płaskonabłonkowa),</li> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histologia niepłaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> <li>• Durwalumab 1500 mg i terapia podwójna oparta na platynie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuowana jako durwalumab pojedynczego leku jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (dla pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub rearanżacji genu ALK) [kategoria 1]</li> <li>• Opcje chemioterapii z podwójną dawką platyny obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histopatologia płaskonabłonkowa)</li> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu (histopatologia niepłaskonabłonkowa)</li> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histologia niepłaskonabłonkowa).</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu (histologia niepłaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> <li>• Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna AUC 5 lub w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu (histologia płaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia inhibitorami immunologicznego punktu końcowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane (niepłaskonabłonkowe) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle.</li> </ul> </li> <li>• Preferowane (płaskonabłonkowe):</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle.</li> <li>• Inne zalecane dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu; winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 75-80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winorelbina 25-30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, co 28 dni przez 4 cykle.</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle (histologia płaskonabłonkowa);</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle (histologia niepłaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Wszystkie wymienione powyżej schematy chemioterapii mogą być stosowane w chemioterapii sekwencyjnej/radioterapii.</p> <p><b>Chemioterapia adjuwantowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku stadium IB i IIA (T2b, N0) i ujemnych marginesów zaleca się chemioterapię adjuwantową w przypadku cech wysokiego ryzyka.</li> <li>• W przypadku stadium IIB (T1 abc-T2a, N1), stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1), stadium IIIB (T3, N2) i ujemnych marginesów (R0), chemioterapia adjuwantowa jest zalecana w kategorii 1.</li> <li>• Wszystkie wymienione poniżej schematy chemioterapii mogą być stosowane w chemioterapii sekwencyjnej/RT.</li> <li>• Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i rearanżacji ALK (stadia IB-IIIa, IIIB [T3-4, N2]).</li> <li>• Preferowane (niepłaskonabłonkowy): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle.</li> </ul> </li> <li>• Preferowane (płaskonabłonkowy): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu co 21 dni przez 4 cykle.</li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu; winorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 75-80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, winorelbina 25-30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, co 28 dni przez 4 cykle.</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na cisplatynie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karboplatyna AUC 6 w 1. dniu, paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, co 21 dni przez 4 cykle (histologia płaskonabłonkowa);</li> <li>○ karboplatyna AUC 5 w 1. dniu, pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. Dniu co 21 dni przez 4 cykle (histologia niepłaskonabłonkowa).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i rearanżacji ALK (stadia IB-IIIa, IIIB [T3-4,N2]).</li> <li>• Pacjenci po całkowitej resekcji guza ≥4 cm lub NDRP z dodatkimi węzłami powinni zostać poddani ocenie pod kątem dodatkowej terapii systemowej.</li> <li>• Alektynib 600 mg dwa razy na dobę przez 24 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK [kategoria 1].</li> </ul> </li> <li>• Ozymertynib 80 mg dziennie przez 3 lata: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z dodatnim wynikiem mutacji EGFR (delecja eksonu 19, mutacja eksonu 21 L858R), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie. [kategoria 1]</li> </ul> </li> <li>• Atezolizumab 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z PD-L1 ≥1% i ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu EGFR lub rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. [kategoria 1]</li> <li>○ Niwolumab i hialuronidaza-nvhy podawane podskórnie mogą być stosowane zamiast niwolumabu podawanego dożylnie. Niwolumab i hialuronidaza-nyhy różnią się pod względem dawkowania i sposobu podania od niwolumabu podawanego dożylnie.</li> </ul> </li> <li>• Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni przez okres do 1 roku: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U pacjentów z całkowicie resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu EGFR lub rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. [kategoria 1] Korzyści dla pacjentów z PD-L1 &lt;1% są niejasne.</li> </ul> </li> <li>• Durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie do 12 cykli</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o Dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantowy durwalumab wraz z chemioterapią oraz bez znanych mutacji EGFR lub rearanżacji w genie ALK [kategoria 1].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niwolumab 480 mg co 4 tygodnie do 13 cykli</li> <li>o Dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantowy durwalumab wraz z chemioterapią oraz bez znanych mutacji EGFR lub rearanżacji w genie ALK [kategoria 1].</li> <li>o Niwolumab i hialuronidaza-nvhy podawane podskórnie mogą być stosowane zamiast niwolumabu podawanego dożylnie. Niwolumab i hialuronidaza-nvhy różnią się pod względem dawkowania i sposobu podania od niwolumabu podawanego dożylnie.</li> </ul> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 25%;"> <p><b>CLINICAL ASSESSMENT</b></p> <p>Stage IB (peripheral T2a, N0) Stage I (central T1abc-T2a, N0) Stage II (T1abc-T2ab, N1; T2b, N0) Stage IIB (T3, N0)<sup>f</sup> Stage IIIA (T3, N1)<sup>f</sup></p> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>PRETREATMENT EVALUATION<sup>g</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecular testing for EGFR, ALK; PD-L1 testing</li> <li>• Evaluate for perioperative therapy<sup>q</sup></li> <li>• PFTs (if not previously done)</li> <li>• Bronchoscopy</li> <li>• Pathologic mediastinal lymph node evaluation<sup>i</sup></li> <li>• FDG-PET/CT scan<sup>k</sup> (if not previously done)</li> <li>• Brain MRI with contrast<sup>t</sup> (stage II, IIIA) (stage IB [optional])</li> </ul> <p>N0 or N1</p> <p>Operable → Surgical exploration and resection<sup>m</sup> + mediastinal lymph node dissection or systematic lymph node sampling after preoperative systemic therapy, if planned<sup>p</sup> → Findings at Surgery (NSCL-4)</p> <p>Medically inoperable, high surgical risk as determined by thoracic surgeon,<sup>m</sup> and those who decline surgery after thoracic surgical consultation</p> <p>N0 → Definitive RT, preferably SABR<sup>n,p</sup> → Consider adjuvant chemotherapy<sup>n</sup> for high-risk stage II (especially T2b-3) → Surveillance (NSCL-17)</p> <p>N1 → NSCL-10</p> <p>N2 or N3 → Stage IIIA/IIIB (NSCL-8) or Stage IIB/IIIC (NSCL-13)</p> </div> <div style="width: 25%;"> <p><b>INITIAL TREATMENT</b></p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;"> <p><b>FINDINGS AT SURGERY</b></p> <p>Stage IA (T1abc, N0)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Margins negative (R0)<sup>s</sup> → Observe</li> <li>Margins positive (R1, R2)<sup>s</sup> → Reresection (preferred) or RT<sup>n</sup> (category 2B)</li> </ul> <p>Stage IB (T2a, N0)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Margins negative (R0)<sup>s</sup> → Observe or Adjuvant systemic therapy (NSCL-E) for T2a tumors = 4 cm</li> <li>Margins positive (R1, R2)<sup>s</sup> → Reresection (preferred) ± systemic therapy<sup>q,u</sup> for T2a tumors = 4 cm or RT<sup>n</sup></li> </ul> <p>Stage IIA (T2b, N0)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Margins negative (R0)<sup>s</sup> → Observe or Adjuvant systemic therapy (NSCL-E)</li> <li>Margins positive (R1, R2)<sup>s</sup> → Reresection (preferred) ± systemic therapy<sup>q</sup> or RT<sup>n</sup> ± chemotherapy<sup>q</sup></li> </ul> <p>Stage IIB (T1abc-T2a, N1) Stage IIB (T3, N0; T2b, N1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Margins negative (R0)<sup>s</sup> → Adjuvant systemic therapy (NSCL-E)</li> <li>Margins positive → R1<sup>s</sup> → Reresection + systemic therapy<sup>q</sup> or Chemoradiation<sup>n</sup> (sequential<sup>q</sup> or concurrent<sup>t</sup>)</li> <li>R2<sup>s</sup> → Reresection + systemic therapy<sup>q</sup> or Concurrent chemoradiation<sup>n,t</sup></li> </ul> <p>Stage IIIA (T1-2, N2; T3, N1; T4, N0-1) Stage IIIB (T3-4, N2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Margins negative (R0)<sup>s</sup> → Adjuvant systemic therapy (NSCL-E) or Sequential chemotherapy<sup>q</sup> and consider RT<sup>n</sup></li> <li>Margins positive → R1<sup>s</sup> → Chemoradiation<sup>n</sup> (sequential<sup>q</sup> or concurrent<sup>t</sup>)</li> <li>R2<sup>s</sup> → Concurrent chemoradiation<sup>n,t</sup></li> </ul> <p>→ Surveillance (NSCL-17)</p> </div>
NICE 2024	<p><b>Kategorie dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa</li> <li>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</li> </ul> <p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nowotworów płuc (stosowana kwalifikacja TNM v.8): Leczenie skojarzone NDRP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy rozważyć chemioterapię u osób z NDRP w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają zabiegu. Zrównoważyć potencjalne korzyści w zakresie przeżycia z ryzykiem wystąpienia dodatkowych toksyczności. [2011]</li> <li>▪ Należy upewnić się, że wszystkie osoby, dla których leczenie multimodalne jest potencjalnie odpowiednie (chirurgia, radioterapia i chemioterapia w dowolnej kombinacji), zostały ocenione przez onkologa klatki piersiowej i chirurga klatki piersiowej. [2011]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy zaproponować chemioterapię pooperacyjną osobom z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i T1a-4, N1-2, M0 NDRP. [2011]</li> <li>▪ Należy rozważyć chemioterapię pooperacyjną u osób z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i T2b-4, N0, M0 NDRP z guzami o średnicy większej niż 4 cm. [2011]</li> <li>▪ Należy zaproponować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie w celu uzupełnienia chemioterapii. [2011]</li> <li>▪ U osób z <b>niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I-II, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, nie należy stosować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym.</b> [2011 r., zmienione w 2019 r.]</li> <li>▪ Należy upewnić się, że kwalifikujące się osoby mają możliwość szczegółowego omówienia ryzyka i korzyści związanych z chemioterapią uzupełniającą. [2011]</li> <li>▪ <b>W przypadku osób z operacyjnym NDRP w stadium IIIA-N2, które mogą być operowane i są wystarczająco zdrowe do leczenia multimodalnego, należy rozważyć chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym.</b> [2019]</li> <li>▪ Należy omówić korzyści i zagrożenia z pacjentem przed rozpoczęciem chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym poprawia czas przeżycia wolny od progresji choroby</li> <li>○ Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym może poprawić przeżycie całkowite. [2019]</li> </ul> </li> <li>▪ W przypadku osób z NDRP w stadium IIIA-N2, które przechodzą chemioradioterapię i zabieg chirurgiczny, należy upewnić się, że ich operacja jest zaplanowana na 3 do 5 tygodni po chemioradioterapii. [2019]</li> <li>▪ Multidyscyplinarne zespoły, które zapewniają chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym, powinny mieć doświadczenie w terapii skojarzonej i we wszystkich poszczególnych komponentach. [2019].</li> </ul> <p><i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
NCI 2024	<p><b>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</b></p> <p><u>Leczenie stadium IIA i IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie chirurgiczne z lub bez leczenia uzupełniającego lub neoadjuwantowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sama operacja;</li> <li>○ chemioterapia adjuwantowa</li> <li>○ leczenie celowane adjuwantowe u pacjentów z mutacjami <i>EGFR</i>;</li> <li>○ immunoterapia adjuwantowa;</li> <li>○ radioterapia adjuwantowa;</li> <li>○ chemioterapia neoadjuwantowa,</li> <li>○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niwolumab + chemioterapia oparta na związkach platyny;</li> </ul> </li> <li>○ Okołooperacyjna (neoadjuwantowa i adjuwantowa) immunoterapia z chemioterapią neoadjuwantową: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>okołooperacyjny pembrolizumab + chemioterapia oparta na platynie.</b></li> <li>▪ okołooperacyjny durwalumab + chemioterapia na bazie platyny.</li> <li>▪ okołooperacyjny niwolumab + chemioterapia na bazie platyny.</li> <li>▪ okołooperacyjny toripalimab + chemioterapia na bazie platyny.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• radioterapia;</li> <li>• badania kliniczne lub radioterapia po zabiegu chirurgicznym.</li> </ul> <p>Nie wykazano, aby radioterapia adjuwantowa poprawiała wyniki leczenia pacjentów z NDRP w stadium II.</p> <p><u>Leczenie stadium IIIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie chirurgiczne z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową;</li> <li>• terapia neoadjuwantowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia neoadjuwantowa;</li> <li>○ chemioradioterapia neoadjuwantowa;</li> <li>○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niwolumab + chemioterapia na bazie platyny;</li> </ul> </li> <li>○ okołooperacyjna (neoadjuwantowa i adjuwantowa) immunoterapia z chemioterapią <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Okołooperacyjny pembrolizumab + chemioterapia na bazie platyny;</b></li> <li>▪ Okołooperacyjny durwalumab plus chemioterapia na bazie platyny;</li> <li>▪ Okołooperacyjny niwolumab i chemioterapia oparta na platynie.</li> <li>▪ Okołooperacyjny toripalimab plus chemioterapia na bazie platyny.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• terapia adjuwantowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa;</li> <li>○ adjuwantowa terapia celowana (dla pacjentów z mutacją <i>EGFR</i>);</li> <li>○ immunoterapia adjuwantowa;</li> <li>○ chemioradioterapia adjuwantowa;</li> <li>○ radioterapia adjuwantowa;</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba nieoperacyjna:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioradioterapia;</li> <li>○ radioterapia.</li> </ul> </li> <li><u>Leczenie stadium IIIB i IIIC:</u></li> <li>• Sekwencyjna lub równoczesna chemioterapia i radioterapia               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zwiększenie dawki radioterapii w przypadku jednoczesnej chemioradioterapii.</li> <li>○ Ogólnoustrojowa terapia konsolidująca przed lub po jednoczesnej chemioradioterapii.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunoterapia konsolidująca.</li> <li>▪ Inne ogólnoustrojowe terapie konsolidujące.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Radioterapia.               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W leczeniu miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego guza u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do chemioterapii.</li> <li>▪ Dla pacjentów wymagających leczenia paliatywnego.</li> </ul> </li> <li>• Nowe schematy frakcjonowania (w trakcie oceny klinicznej).</li> <li>• Radiosensybilizatory (NCT02186847) (w trakcie oceny klinicznej).</li> <li>• Metody skojarzone (w trakcie oceny klinicznej).</li> <li>• Włączenie środków celowanych do terapii skojarzonej u pacjentów z guzami z mutacją <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> (RTOG-1306 [NCT01822496]; 11-464 [NCT01553942]) (w trakcie oceny klinicznej).</li> <li>• Adaptacyjna radioterapia z wykorzystaniem oceny odpowiedzi na leczenie w oparciu o pozytonową tomografię emisyjną (RTOG-1106/ACRIN-6697) (w trakcie oceny klinicznej).</li> </ul> <p>Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci z NDRP w stadium IIIB i IIIC nie odnoszą korzyści z samego zabiegu chirurgicznego i są najlepiej leczeni za pomocą wstępnej chemioterapii, chemioterapii i radioterapii lub samej radioterapii, w zależności od następujących czynników:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Miejsca zajęcia przez nowotwór.</li> <li>▪ Stan sprawności pacjenta.</li> </ul> <p>Większość pacjentów z doskonałym stanem sprawności jest kandydatami do skojarzonej chemioterapii i radioterapii, z następującymi wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wybrani pacjenci z chorobą T4, N0 mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej i zabiegu chirurgicznego, podobnie jak pacjenci z guzami brzości górnej.</li> </ul> <p>Pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IIIC są kandydatami do badań klinicznych, które mogą prowadzić do poprawy kontroli choroby.</p> <p><i>Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, od prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

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

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
<p><b>U jakiego odsetka pacjentów leczonych pembrolizumabem okołoperacyjnie i z jakich przyczyn może dojść do przerwania terapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PEM+CHEM przed zabiegiem chirurgicznym:</li> <li>- PEM monoterapia po zabiegu chirurgicznym:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PEM+CHEM przed zabiegiem chirurgicznym: 15% (powikłania immunochemioterapii)</li> <li>- PEM monoterapia po zabiegu chirurgicznym: 40% (powikłania immunoterapii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PEM+CHEM przed zabiegiem chirurgicznym: z powodu toksyczności - G3 ok. 5,89%</li> <li>- PEM monoterapia po zabiegu chirurgicznym: z powodu toksyczności G3 ok. 1,5%</li> </ul> <p>Na podstawie analizy Badania Klinicznego KEYNOTE -671 przerwanie leczenia z powodu toksyczności G&gt;3 wystąpiło w 12% w ramieniu CHEM z pembrolizumabem i 5,2% w ramieniu z samą chemioterapią.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
<b>Czy przerwanie leczenia pembrolizumabem po doszczętniej resekcji guza, przy osiągnięciu całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej może być klinicznie uzasadnione? Jeżeli, tak to u jakiego odsetka pacjentów?</b>	Odstąpienie od pooperacyjnego leczenia pembrolizumabem u chorych z całkowitą odpowiedzią potwierdzoną w badaniu patomorfologicznym nie zostało potwierdzone w prospektywnych doświadczeniach klinicznych, aczkolwiek teoretycznie mogłoby być uzasadnione. Sponsorzy badań rejestracyjnych posiadają w/w informacje (losy chorych, którzy nie otrzymali pooperacyjnego leczenia), ale nie publikują.	NIE Pembrolizumab to terapia przeciwko receptorowi zaprogramowanej śmierci 1 (PD1), która działa poprzez zwiększenie zdolności układu odpornościowego organizmu do wykrywania i zwalczania komórek nowotworowych, poprzez mechanizm działania blokuje interakcję między PD-1 a jego ligandami D-L2, aktywując w ten sposób limfocyty T, co może wpływać zarówno na komórki nowotworowe, jak i zdrowe komórki, stanowi więc w pewnym sensie prewencję.
<b>U jakiego odsetka pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II, IIIA i IIIB (N2), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanzacji w genach ALK i ROS1 istnieje możliwość doszczętnego leczenia chirurgicznego?</b>	Możliwość doszczętnego leczenia w w/w grupie dotyczy około 60% chorych (brak możliwości – współwystępujące choroby stanowiące przeciwwskazanie do leczenia chirurgicznego oraz część chorych w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB w związku z topograficznymi uwarunkowaniami).	Po zastosowaniu proponowanego Programu Lekowego opartego o neoadjuwant CHTH +pembrolizumab w analizie BK KEYNOTE-671 uzyskano 92% operacji typu R0, bez w/w leczenia przedoperacyjnego, resekcyjność w całej grupie może dotyczyć ok. 70%.
<b>Czy w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego PL B.6, możliwe jest zastosowanie immunoterapii/ immunochemioterapii w trakcie dalszych etapów leczenia, po wcześniejszym jej zastosowaniu np. w ramach terapii adiuwantowej lub neoadjuwantowej?</b>	Rozumiem, że chodzi o ponowne zastosowanie immunoterapii po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym (neoadjuwant, adiuwant lub oba zastosowania). Wymieniona możliwość obecnie nie istnieje.	Aktualnie w ramach PL B6 istnieje możliwość zastosowania chemioimmunoterapii po radykalnym leczeniu operacyjnym u chorych IIA, IIB i IIIA, bez mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanzacji w genach ALK i ROS1 – CHTH +atezolizumab - zastosowanie neoadjuwantowej immunochemioterapii dla chorych IIA, IIB, IIIA, IIIB –Nivolumab w skojarzeniu z CHTH przedoperacyjnym – bez mutacji aktywującej w genie EGFR oraz rearanzacji w genach ALK i ROS1.
<b>Istotny klinicznie punkt końcowy</b>	Zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby	Ocena całkowitego przeżycia OS, w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-671 osiągnięto podwójny główny punkt końcowy całkowitego przeżycia OS
<b>Minimalna istotna kliniczne różnica</b>	40%	Osiągnięto statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę OS w ramieniu z neoadjuwantową CHTH + pembrolizumab i następnie adjuwant pembrolizumab w porównaniu z neoadjuwantowym placebo + CHTH, a następnie adjuwantowym placebo
<b>Czy immunoterapia stosowana w ramach terapii adjuwantowej (np. schemat: operacja + adJCHEM ± atezolizumab) stanowi terapię opcjonalną dla pembrolizumabu okołoperacyjnego?</b>	TAK.	Nie do końca, gdyż w pierwszej propozycji najpierw wykonuje się zabieg operacyjny, a leczenie uzupełniające oparte o immunochemioterapię wprowadza się pooperacyjnie. W aktualnej propozycji znalazła zastosowanie immunochemioterapia przedoperacyjna i immunoterapia pooperacyjna.
<b>Czy można wskazać preferencyjną ścieżkę stosowania immunoterapii w analizowanej populacji (np. immunoterapia w terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej/w kolejnych liniach leczenia)?</b>	Bardziej wartościowe – wykorzystanie immunochemioterapii w postępowaniu okołoperacyjnym.	Immunoterapia z chemioterapią przedoperacyjną następnie immunoterapia pooperacyjna. Badanie KEYNOTE -671 wykazało korzyść w zakresie punktu końcowego tj. OS. Rekomendacje NCCN, ESMO
<b>Jakie chemioterapeutyki wchodzi w skład chemioterapii adjuwantowej: - PEM + CHEM: - CHEM:</b>	- PEM + CHEM: cisplatyna lub karboplatyna z pemetrekselem w rakach niepłaskonabłonkowych lub z gemcytabiną w rakach płaskonabłonkowych - CHEM: jak wyżej	- Pemetrexed + Carbo:  - :DDP+Navelbina

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Niedostateczne wykorzystywanie w związku z ograniczonym wykorzystywaniem diagnostyki molekularnej.	Brak terapii neoadjuwantowej opartej o CHTH i immunoterapię. Analiza BK KEYNOTE-671 jest korzystnym rozwiązaniem, nie wymagana jest wstępna ocena ekspresji PDL1, w aktualnie dostępnym programie z CHTH + Nivolumab zastosowany w terapii przedoperacyjnej wymagana jest ocena PD-L1 > 1%.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Poprawienie wydolności programu wczesnego wykrywania raka płuca oraz wprowadzenie modelu kompleksowego postępowania (Lung Cancer Unit).	Wprowadzenie powyższej technologii, wymaga, to jednak już po pobraniu materiału do badania mikroskopowego, oceny pełnego badania molekularnego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie.	Prawidłowo skonstruowane kryteria włączenia w Programie Lekowym wykluczają możliwości nadużyć.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.	Chorzy z ekspresją >10% PD-L1 w guzie oraz w III stopniu zaawansowania.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.	Nie widzę.

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

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Chemioterapia	50%	50%	-
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	CHIR -DDP+NAV -Atezolizumab	50%	40%	-
	CHIR- DDP +NAV	30%	20%	-
	NIV +CHTH - CHIR-NIV	20%	20%	-
	CHTH+PEM-CHIR-PEM	0%	20%	-

Skróty: CHIR – chirurgia (operacja); CHTH – chemioterapia; DDP – cisplatyna; NAV – winorelbina; NIV – niwolumab; PEM – pembrolizumab

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” finansowaniem objęte są:

- w leczeniu neoadjuwantowym:
  - niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wstępnym – u chorych z rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji), z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych  $\geq 1\%$ , po wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1;
- w leczeniu uzupełniającym/adjuwantowym:
  - atezolizumab w monoterapii – u chorych z rozpoznaniem NDRP z określonym pooperacyjnie zaawansowaniem wg 8. wersji klasyfikacji TNM: IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , po wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1. Pacjenci kwalifikowani do leczenia atezolizumabem muszą być poddani radykalnej (cecha R0) resekcji płuca (...);
  - ozymertynib w monoterapii – u chorych z rozpoznaniem pooperacyjnym gruczolowego raka płuca lub NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka i zaawansowaniem patomorfologicznym w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku, z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. Pacjenci kwalifikowani do leczenia ozymertynibem muszą być uprzednio poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej. Ze względu na różnice w kryteriach kwalifikacji w zakresie obecności rearanżacji genu ALK i mutacji genu EGFR ww. terapie nie są technologiami alternatywnymi dla wnioskowanego leku.

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34) obecnie finansowane ze środków publicznych są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan p.o. i inj., winkrystyna, winorelbina.

Dodatkowo w katalogu chemioterapii refundacji podlegają:

- pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) po spełnieniu szeregu warunków, m.in. obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR, rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia neoadjuwantowa	<p>Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu okołoperacyjnym dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich, zakładając, że zastosowanie pembrolizumabu przed operacją może mieć wpływ na dalsze postępowanie w ramach terapii adjuwantowej, pooperacyjnej. (...)</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa jako ewentualny komparator</u></p> <p>Według polskich wytycznych PTOK 2022 w populacji będącej przedmiotem wniosku (chorzy z wczesnym rakiem płuca, u których jest możliwa do przeprowadzenia całkowita resekcja) zalecana do stosowania jest chemioterapia neoadjuwantowa (preferowane schematy zawierające dwa leki – w tym cisplatyna) oraz resekcja. Przedoperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia jest wskazana jedynie u chorych resekcyjnych z umiejscowieniem guza w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta) (PTOK 2022) – co oznacza, że u chorych, u których za pomocą wysokoczułych badań potwierdza się możliwość uzyskania doszczętej resekcji (R0) nie jest wskazane stosowanie radioterapii lub radiochemioterapii a jedyną zalecaną opcją leczenia jest neoadjuwantowa chemioterapia.</p> <p>Ponadto, wytyczne ASCO z 2021 roku pacjentom w stopniu IIIA (z cechą N2) zalecają terapię indukcyjną, a następnie operację (z terapią uzupełniającą lub bez niej), jeśli spełnione są wszystkie poniższe warunki: (1) całkowita resekcja (R0) guza pierwotnego i zajętej tkanki chłonnej węzły uważana jest za możliwą; (2) w drodze wielodyscyplinarnego konsensusu uznaje się, że węzły chłonne N3 nie są zajęte; (3) oczekuje się, że śmiertelność okołoperacyjna (90-dniowa) będzie niska (ASCO 2021).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, chemioterapia neoadjuwantowa jest odpowiednim komparatorem dla pembrolizumabu.</p>	<p>Wybór chemioterapii neoadjuwantowej jako komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Na zastosowanie chemioterapii w ocenianej populacji wskazują wytyczne kliniczne. Chemioterapia została wskazana także w ramach aktualnie stosowanych technologii w przesłanych do Agencji opiniach eksperckich.</p> <p>Jednocześnie nie uwzględniono jako komparatora niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym dostępnego w ramach programu B.6.</p> <p>Szczegółowy komentarz poniżej.</p>

Podsumowanie ustaleń wnioskodawcy dotyczących ewentualnych komparatorów dla interwencji wnioskowanej, wraz z powodami ich odrzucenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Podsumowanie ustaleń wnioskodawcy dotyczących ewentualnych komparatorów dla interwencji wnioskowanej, wraz z powodami ich odrzucenia (źródło: odpowiedź na pismo AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych)

Ewentualny komparator	Wskazanie	Powód odrzucenia
Resekcja chirurgiczna	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2022 roku, podstawą leczenia z wyboru jest doszczętna resekcja w ramach leczenia NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2, oznaczającej przerzuty do węzłów chłonnych).</li> <li>Zgodnie z opinią prof. Kowalskiego, stosowanie wyłącznie operacji nie jest standardem postępowania</li> <li>5-letni wskaźnik przeżycia po resekcji chirurgicznej z zamiarem wyleczenia wynosi około 50%, a nawroty w odległych miejscach występują bardzo często. Z uwagi na stan pacjentów, cierpiących na NDRP o wysokim ryzyku nawrotu, sama interwencja chirurgiczna może być niewystarczająca, stąd zastosowanie mają dodatkowo inne metody terapeutyczne.</li> </ol>	<p>Sama resekcja chirurgiczna u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu często jest niewystarczająca. Co istotne, nie jest stosowana rutynowo (zgodnie z opinią pana Profesora)</p>
Radioterapia	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zalecana wśród pacjentów z NDRP w I-II stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego (PTOK 2022).</li> <li>Zalecana u pacjentów, którzy mają rozpoznany obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie mają przerzutów do węzłów chłonnych, a którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej (PTOK 2022).</li> </ol>	<p>Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej</p>
Radiochemioterapia	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zalecana wśród pacjentów z NDRP w I-II stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne ze strony chorego (PTOK 2022).</li> <li>Zalecana wśród pacjentów z NDRP z cechą T1–3N3 i T4N2–N3 z rozpoznaniem IIIA stopniem zaawansowania, u których nie można wykonać doszczętej resekcji chirurgicznej oraz pacjenci w IIIB stopniu zaawansowania powinni otrzymać radykalną radiochemioterapię lub w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii – radioterapię (PTOK 2022).</li> </ol>	<p>Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej</p>

Ewentualny komparator	Wskazanie	Powód odrzucenia
	<p>3. Zaleca się w przypadku pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta), u których chemioterapia zastosowana równocześnie z radioterapią umożliwia wykonanie doszczętniej resekcji (PTOK 2022, NCCN 2024, NCI 2024, ASCO 2021).</p> <p>4. Zaleca się włączenie radiochemioterapii u pacjentów, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące operację oraz u pacjentów z cechą N2, u których planowana jest resekcja chirurgiczna, jednocześnie podkreślając brak wpływu na przeżycie całkowite podczas stosowania neoadjuwantowej radiochemioterapii w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią (ASCO 2021).</p> <p>5. Zalecana u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem w II (zajęte węzły chłonne) i III stadium (NCCN 2024).</p> <p>6. Zalecana wśród pacjentów z NDRP w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub odmawiają zabiegu (NICE 2024).</p>	
Stereotaktyczna radioterapia	Zalecana u pacjentów, którzy mają rozpoznany obwodowy guz o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i nie mają przerzutów do węzłów chłonnych, a którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-kръżeniowej.	Stosowane u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej
Chemioterapia adjuwantowa	Zalecana u pacjentów w stadium IIIB (T4N2M0), niekwalifikujących się do radioterapii lub radiochemioterapii. Z kolei u pacjentów, którzy przeszli leczenie operacyjne w przypadku II-III A stopnia zaawansowania zaleca się chemioterapię adjuwantową (pooperacyjną, uzupełniającą).	Leczenie adjuwantowe nie będzie stanowić komparatora dla interwencji wnioskowanej z uwagi na kluczową różnicę pomiędzy projektem badania rejestracyjnego KEYNOTE-671 a schematami leczenia chemioterapią uzupełniającą i immunoterapią, opisanymi w innych badaniach klinicznych. Kluczowa różnica w projekcie badania obejmuje punkt czasowy randomizacji, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, populację pacjentów i punkty końcowe.
Atezolizumab	W leczeniu chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza po radykalnej re-sekcji i pooperacyjnej chemioterapii w stopniu zaawansowania klinicznego IIA, IIB, IIIA i pT3pN2 (wg 8. wersji klasyfikacji TNM) (PL B.6)	Wskazanie do leczenia w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza. Interwencja wnioskowana jest wskazana w leczeniu NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.  Populacja refundowana dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym i populacja wnioskowana dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, znacząco się różnią
Niwolumab	<p>Zalecany w leczeniu chorych na NDRP, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego w skojarzeniu z chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji),</li> <li>• odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 1\%</math> potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu.</li> </ul>	Interwencja finansowana w Polsce od lipca 2024 roku. Ponadto nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego z ozymertynibem w leczeniu okołoperacyjnym ze względu na zbyt dużą heterogeniczność, zarówno włączonej populacji, jak i sposobu raportowania punktów końcowych a także z uwagi na zbyt niską niedojrzałość wyników przeżycia całkowitego. Interwencja wnioskowana jest wskazana w leczeniu NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej a wykonanie zwalidowanego testu nie należy do kryteriów włączenia do leczenia interwencją wnioskowaną.



W piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano m.in. zgodnie z aktualną i proponowaną treścią programu lekowego B.6., że w ramach terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca finansowana jest immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu (refundacja od 1.07.2024 r.). Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do powyższej terapii oraz do leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, niwolumab w terapii neoadjuwantowej stanowi komparator dla wnioskowanej technologii (u pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ ). Niwolumab w terapii neoadjuwantowej obok pembrolizumabu w terapii okołoperacyjnej stanowi opcję zalecaną przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024). Stanowił on również podstawowy komparator w ocenach NICE i G-BA.

W odpowiedzi w ramach głównych argumentów dot. braku uwzględnienia niwolumabu w terapii adjuwantowej jako komparatora wnioskodawca wskazuje m.in., iż (...) *w warunkach polskich niwolumab refundowany jest od lipca 2024 roku, a więc stosunkowo zbyt krótko, by móc mówić o nim jako o standardzie terapii w tej populacji pacjentów (w przypadku NICE niwolumab jest refundowany od momentu rejestracji we wnioskowanym wskazaniu, tj. od 2023 roku) oraz na fakt objęcia refundacją po dacie złożenia wniosku. Zaznaczono również brak możliwości wykonania porównania pośredniego z niwolumabem w leczeniu okołoperacyjnym ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań, zarówno włączonej populacji, jak i sposobu raportowania punktów końcowych a także z uwagi na zbyt dużą niedojrzałość wyników przeżycia całkowitego. Podsumowując, biorąc pod uwagę m.in. szybszy moment refundacji neoadjuwantowej terapii niwolumabem w Niemczech i Wielkiej Brytanii w momencie oceny okołoperacyjnej terapii pembrolizumabem, heterogeniczność badań CheckMate 816 i KEYNOTE 671, ograniczenia metodologiczne przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego oraz dotychczasowe podejście Agencji w analogicznych przypadkach, wnioskodawca nie jest w stanie przeprowadzić porównania pośredniego terapii niwolumabem i pembrolizumabem.*

Zdaniem analityków Agencji, ze względu na fakt, iż niwolumab w terapii neoadjuwantowej w najnowszych odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zalecany jest na równi z pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym w analizowanej populacji oraz podlega finansowaniu ze środków publicznych stanowi komparator dla ocenianej interwencji. Jednocześnie, biorąc pod uwagę heterogeniczność badań dot. powyższych terapii przeprowadzenie analizy porównawczej tych interwencji może być utrudnione.

## 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

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1.</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia.</i>	-
Interwencja	<i>Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu okołoperacyjnym, stosowana zgodnie z zapisami ChPL</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia.</i>	-
Komparatory	<i>Chemioterapia neoadjuwantowa.</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia.</i>	Brak uwzględnienia niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w terapii neoadjuwantowej. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>przeżycie wolne od zdarzenia (EFS),</i></li> <li><i>przeżycie całkowite (OS),</i></li> <li><i>główna odpowiedź patologiczna (MPR),</i></li> <li><i>całkowita odpowiedź patologiczna (pCR).</i></li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> <i>raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane.</i></p>	<i>Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.</i>	
Typ badań	<p><u>Opracowania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną,</i></li> <li><i>badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej,</i></li> <li><i>badania obserwacyjne,</i></li> <li><i>jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,</i></li> <li><i>analizy post hoc i doniesienia konferencyjne, jeśli wnoszą nowe i istotne informacje.</i></li> </ul> <p><u>Opracowania wtórne:</u> <i>przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>badania in vitro,</i></li> <li><i>badania na zwierzętach,</i></li> <li><i>opisy przypadków,</i></li> <li><i>serie przypadków dotyczące &lt;10 pacjentów,</i></li> <li><i>artykuły przeglądowe i poglądowe.</i></li> </ul>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne dostarczające nowe i dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.</li> <li>Publikacje w języku angielskim i polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> <li>publikacje w innych językach niż angielski i polski</li> </ul>	-

<sup>^</sup>Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 3 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania (...)

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase, MEDLINE przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 6.06.2024 r.

Dodatkowo przeszukano również rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu), bazę danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee).

Wyszukiwania prowadzono również w oparciu o referencje odnalezionych doniesień.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kweryndy odnoszące się bezpośrednio do populacji i interwencji, bez zastosowania dodatkowych filtrów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych). Przeszukano również prawidłowy zakres źródeł danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 7.11.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono pełnotekstową publikację wyników badania KEYNOTE-671 (Spicer 2024) oraz przegląd Chen 2024, która spełniały kryteria włączenia do raportu. Zostały one uwzględnione w AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, przeprowadzone metodą grup równoległych badanie III fazy KEYNOTE-671, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa okołoperacyjnego pembrolizumabu (PEM), stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej uzupełniająco w monoterapii.

Wyniki badania KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie pełnotekstowej publikacji głównej (Wakelee 2023), abstraktów konferencyjnych (Fernando 2018, Tsuboi 2020, Spicer 2023, Wakelee 2023a, Garassino 2024), prezentacji przedstawionych na konferencji ESMO (Spicer 2023a), Society of Thoracic Surgeons (Spicer 2024) i ASCO (Garassino 2024a), dwóch dodatkowych referencji (Deboever 2023, Ruck 2024). Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych, w związku z publikacją wyników 2-giej analizy okresowej badania KEYNOTE-671 (mediana okresu obserwacji ok. 3 lata) w ramach publikacji pełnotekstowej Spicer 2024, dane przedstawione w AKL na podstawie doniesień konferencyjnych zostały przez wnioskodawcę zweryfikowane i uzupełnione.

Dodatkowo, w rodz. 4.2.2.1 analitycy Agencji przedstawili wyniki badania KEYNOTE-671 dla ok. 4-letniego okresu obserwacji, zaprezentowanego w ramach ESMO Immuno-Oncology Congress 2024, 11-12 grudnia 2024 r. (abstrakt Tarruella 2024).

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 12 przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez metaanalizy, spełniających predefiniowane kryteria kwalifikacji. Niemniej, jak wskazano w AKL wnioskodawcy, (...) zdecydowano o niewłączeniu ich treści do analizy z uwagi na to, że dane przedstawione w Szeto 2021, Grant 2023, Shinohara 2023 i Christopoulos 2024 cytują jedynie metodologię lub wyniki badania KEYNOTE-671 i nie dostarczają nowych informacji. Z kolei zidentyfikowane przeglądy systematyczne Marinelli 2023, Nuccio 2023, Pasqualotto 2023, Takada 2023, Ponvilawan 2024, Yu 2024, Zhang 2024 i Sorin 2024 przedstawiają wyniki łącznie dla leczenia chemioterapią lub inhibitorami punktów kontrolnych, bez wyodrębnienia danych dla pembrolizumabu.

Wyniki przeglądu Chen 2024 przedstawione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień wymagań minimalnych skrótkowo omówiono w komentarzu do AKL.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie RCT – KEYNOTE-67.

Do badania KEYNOTE-671 włączono 797 pacjentów z resekcyjnym NDRP w stopniu II, IIIA lub IIIB (N2). Zostali oni losowo przydzieleni do ramienia pembrolizumabu (n=397) lub placebo (n=400).

W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymali 4 cykle pembrolizumabu lub placebo raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię. Operację należało wykonać zgodnie z lokalnymi standardami nie później niż 20 tygodni od otrzymania pierwszej dawki neoadjuwantowego pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W wybranych przypadkach stosowano radioterapię, przy czym nie mogła być ona zastosowana w okresie krótszym niż 2 tygodnie przed włączeniem do leczenia w fazie neoadjuwantowej. Fazę adjuwantową rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. Podczas leczenia uzupełniającego pacjenci otrzymywali pembrolizumab lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

Mediana czasu od randomizacji do granicznej daty pierwszej i drugiej analizy okresowej wyniosła odpowiednio 25,2 miesiąca (zakres od 7,5 do 50,6) oraz 36,6 miesiąca (zakres od 18,8 do 62,0).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu KEYNOTE-671 były: przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), przeżycie całkowite (OS). Natomiast główna odpowiedź na leczenie (MPR), całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) oraz jakość życia zależna od stanu zdrowia należały do punktów drugorzędowych.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótkową charakterystykę badania KEYNOTE-671. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz. 4.21. analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-671</p> <p><u>publikacje pełnotekstowe:</u> Wakelee 2023, Spicer 2024</p> <p><u>abstrakty i doniesienia konferencyjne:</u> Fernando 2018, Tsuboi 2020, Spicer 2023, Wakelee 2023a, Garassino 2024, Spicer 2023a, Spicer 2024b, Garassino 2024a, Deboever 2023, Ruck 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme</p>	<p><u>Typ badania:</u> wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, III fazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority.</p> <p><u>Randomizacja:</u> 1:1 (stratyfikacja według stopnia zaawansowania choroby (II vs. III), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (&lt;50% vs. ≥50%), cech histologicznych (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i regionu geograficznego (Azja Wschodnia vs. inne)</p> <p><u>Przebieg:</u> W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymali 4 cykle pembrolizumabu lub placebo raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię. Operację należało wykonać zgodnie z lokalnymi standardami nie później niż 20 tygodni od otrzymania pierwszej dawki neoadjuwantowego pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W wybranych przypadkach stosowano radioterapię, przy czym nie mogła być ona zastosowana w okresie krótszym niż 2 tygodnie przed włączeniem do leczenia w fazie neoadjuwantowej. Fazę adjuwantową rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. Podczas leczenia uzupełniającego pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.</p> <p><u>Interwencja:</u> - w fazie neoadjuwantowej (do 4 cykli o długości 3 tygodnie): PEM w dawce 200 mg, podawany dożylnie w 1. dniu cyklu (n=397) + chemioterapia dwulekowa składająca się z cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>, podawanej dożylnie w 1. dniu cyklu albo gemcytabiny w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>, podawanej dożylnie w 1. i 8. dniu cyklu lub pemetreksedu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>, podanego dożylnie w 1. dniu cyklu. - w fazie adjuwantowej (13 cykli o długości 3 tygodnie): PEM w dawce 200 mg, podawany dożylnie w 1. dniu cyklu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - 1. analiza okresowa: mediana 25,2 mies. (zakres 7,5-50,6), data odcięcia danych 29.07. 2022 - 2. analiza okresowa: mediana 36,6 mies. (18,8 - 62,0), data odcięcia danych: 10.07.2023</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 lat,</li> <li>nieleczony wcześniej i patologicznie potwierdzony resekcyjny niedrobnokomórkowym rak płuca w II, IIIA lub IIIB (N2) stopniu zaawansowania,</li> <li>status sprawności wg ECOG od 0 do 1 w ciągu 10 dni od randomizacji,</li> <li>odpowiednia funkcja narządów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jedna z następujących lokalizacji/typów nowotworu: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niedrobnokomórkowy rak płuca obejmujący górny otwór klatki piersiowej (guz Pancoasta),</li> <li>2) wielkomórkowy rak neuroendokryny,</li> <li>3) guz sarkomatoidalny,</li> </ol> </li> <li>historia wystąpienia (niezakaźnego) zapalenia płuc/śródmiaższowej choroby płuc wymagających stosowania sterydów lub występowanie zapalenia płuc/śródmiaższowej choroby płuc wymagających stosowania sterydów w momencie włączania do badania,</li> <li>aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego,</li> <li>historia allogenicznego przeszczepu tkanki/narządu,</li> <li>aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat,</li> <li>otrzymywanie wcześniej leczenia środkiem anty-PD-1 lub anty-PD-L2 albo środkiem skierowanym na inny współhamujący receptor komórek T,</li> <li>otrzymywanie wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym badanymi lekami, przeciwko obecnemu nowotworowi złośliwemu przed randomizacją/przydziałem,</li> <li>otrzymywanie wcześniej radioterapii w ciągu 2. tygodni od rozpoczęcia leczenia,</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa PEM: 397</li> <li>Grupa PLC: 400</li> </ul> <p><u>W ramach grupy PEM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>396 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę neoadjuwantowego PEM w skojarzeniu z chemioterapią: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 (17,7%) pacjentów przerwało leczenie neoadjuwantowe, ale w trakcie badania przeszło operację i/lub radioterapię,</li> <li>- 31 (7,8%) pacjentów przerwało terapię neoadjuwantową bez zamiaru poddania się w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii,</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od zdarzenia (EFS), oceniane przez badacza poprzez kontaktowanie się z pacjentami co 12 tygodni, zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1.)</li> <li>przeżycie całkowite (OS).</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>główna odpowiedź patologiczna (MPR),</li> <li>całkowita odpowiedź patologiczna (pCR),</li> <li>jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL),</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- 295 (74,5%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, z czego 23 (5,8%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, ale nie zostało poddanych w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu ani radioterapii,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 342 (86,4%) pacjentów przeszło operację i/lub radioterapię w trakcie badania, z czego 45 (11,4%) pacjentów nie otrzymało uzupełniającej terapii po przebytej operacji a 7 (1,8%) pacjentów po przebytej radioterapii,</li> <li>• 290 (73,2%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę uzupełniającej terapii PEM:</li> </ul> <p>- 160 (40,0%) pacjentów ukończyło lecz. uzupełniające,  - 88 (22,2%) pacjentów przerwało lecz. uzupełniające,  - 42 (10,6%) pozostało na terapii.</p> <p><u>W ramach grupy PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 399 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę neoadjuwantowego PLC w skojarzeniu z CHEM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 66 (16,5%) pacjentów przerwało leczenie neoadjuwantowe, ale w trakcie badania przeszło operację i/lub radioterapię,</li> <li>- 36 (9,0%) pacjentów przerwało terapię neoadjuwantową bez zamiaru poddania się w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii,</li> <li>- 297 (74,4%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, z czego <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 (7,0%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe, ale nie zostało poddanych w trakcie badania zabiegowi chirurgicznemu ani radioterapii,</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 335 (84,0%) pacjentów przeszło operację i/lub radioterapię w trakcie badania, z czego 60 (15,0%) pacjentów nie otrzymało uzupełniającej terapii po przebytej operacji a 8 (2,0%) pacjentów po przebytej radioterapii,</li> <li>• 267 (66,9%) pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę uzupełniającego placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 141 (35,3%) osób ukończyło lecz. uzupełniające,</li> <li>- 81 (20,3%) pacjentów przerwało lecz. uzupełniające,</li> <li>- 45 (11,3%) pacjentów pozostało na terapii.</li> </ul> </li> </ul>	

EFS – przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *Event-free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*); MPR – główna odpowiedź patologiczna (ang. *Major pathological response*); pCR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *Pathological complete response*); HRQoL – jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Opis punktów końcowych uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-671 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Definicja/opis
<b>przeżycie wolne od zdarzenia</b> (ang. <i>Event-free survival, EFS</i> ),	czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, RECIST wersja 1.1 w ocenie badacza lub śmierci z dowolnej przyczyny,
<b>przeżycie całkowite</b> (ang. <i>Overall Survival, OS</i> ),	czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.
<b>główna odpowiedź na leczenie</b> (ang. <i>Major pathological response, MPR</i> )*	główna odpowiedź na leczenie (inaczej duża odpowiedź patologiczna), definiuje się jako $\leq 10\%$ resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych
<b>całkowita odpowiedź patologiczna</b> (ang. <i>Pathological complete response, pCR</i> ),	brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych,
<b>jakość życia zależna od stanu zdrowia</b> (ang. <i>health-related quality of life, HRQoL</i> ),	zgłaszana przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome, PRO</i> ) jakość życia mierzona na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13.
<b>profil bezpieczeństwa</b>	zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniano regularnie na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90. dni w przypadku ciężkich zdarzeń w przypadku braku nowej terapii przeciwnowotworowej) i oceniano je zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka.

\*Odpowiedź patologiczną po terapii neoadjuwantowej oceniano poprzez badanie preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną wyciętych tkanek płuc i węzłów chłonnych. Materiał do pierwotnej resekcji przekazany miejscowemu patologowi powinien obejmować całą wyciętą chirurgicznie zmianę i wszystkie wycięte węzły chłonne. W badaniu patologicznym marginesy określano jako ujemne (R0), jeżeli:

- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na brzegu oskrzeli lub w tkance miękkiej otaczającej oskrzela,
- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na brzegach tętnicy płucnej lub żył płucnych lub w otaczających tkankach miękkich,
- brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych na przyśrodkowym, bocznym, górnym i dolnym marginesie resekcji ściany klatki piersiowej,
- brak minimalnej odległości marginesu,
- dysplazja oskrzeli jest uważana za margines ujemny.

Margines definiuje się jako dodatni, jeśli:

- mikroskopowy, inwazyjny rak oskrzeli, żył płucnych, brzegów tętnic płucnych lub otaczających tkanek miękkich (R1),
- rak in situ na brzegu oskrzeli (R1),
- całkowita choroba resztkowa (R2).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości włączonego do przeglądu badania randomizowanego KEYNOTE-671 dokonano z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z ocenianych domen.

**Tabela 17. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu KEYNOTE-671**

Domena	Ocena ryzyka (KEYNOTE-671)
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- *Tempo powrotu do zamierzonego leczenia onkologicznego (RIOT) po operacji jest kluczowym aspektem leczenia okołoperacyjnego w onkologii klatki piersiowej. W grupie stosującej pembrolizumab zaobserwowano, że znaczny odsetek pacjentów nie rozpoczął leczenia uzupełniającego (26,8%, n=106), co miało związek z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, postępem choroby, pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta, wycofaniem zgody na udział w badaniu czy decyzją lekarza. Ponadto 22,2% (n=88) pacjentów przerwało leczenie, a tylko 40,4% (n=160) ukończyło pełny cykl leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w momencie pierwszej analizy okresowej. Co istotne, w momencie drugiej analizy okresowej (IA2), nadal ponad 10% pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem kontynuowało leczenie, co wiąże się z tym, że ci pacjenci mają szansę na dokończenie pełnego cyklu terapeutycznego. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że ograniczenia w RIOT zaobserwowane w badaniu można przypisać, przynajmniej częściowo, otrzymaniu interwencji chirurgicznej. W grupie placebo tylko dwie trzecie pacjentów (66,9%, n=267) rozpoczęło leczenie uzupełniające. Spośród tych pacjentów 20,3% (n=81) przerwało leczenie, a 35,3% (n=141) ukończyło pełny cykl leczenia w momencie odcięcia danych. Oprócz progresji choroby, inne czynniki, które mogły mieć wpływ na ten wskaźnik, obejmowały niekorzystne skutki leczenia ogólnoustrojowego, przyczyny logistyczne, takie jak zakwaterowanie i podróż w celu otrzymania tych leków, oraz preferencje pacjentów. Jednak szczegóły tych czynników są trudne do uchwycenia.*
- *Dane przedstawione w pełnotekstowej, głównej publikacji Wakelee 2023 pochodzą z pierwszej analizy okresowej (data graniczna danych: 29 lipca 2022 r.), która miała zostać przeprowadzona około 5 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta i po tym, jak u około 326 pacjentów wystąpiła progresja, nawrót choroby lub śmierć. Na podstawie zaobserwowanej liczby zdarzeń, skorygowane pod kątem wielokrotnego testowania, jednostronne poziomy alfa w tej analizie wynosiły 0,00462 dla przeżycia wolnego od zdarzeń, 0,0001 dla głównej odpowiedzi patologicznej i 0,0001 dla całkowitej odpowiedzi patologicznej. Podzielony, inny dla różnych punktów końcowych poziom alfa świadczył o bardzo dobrych wynikach badania, jednak przez to ciężiej było oszacować istotność statystyczną wyników interwencji.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu KEYNOTE-671 w skład neochemioterapii dwulekowej wchodziły połączenia cisplatyny, gemcytabiny oraz pemetreksedu. Przy czym zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosowane są również schematy uwzględniające: karboplatynę, docetaksel, winorelbinę, etopozyd i paklitaksel, które nie zostały uwzględnione w badaniu KEYNOTE-671. Prof. Maciej Krzakowski w przesłanej opinii jako chemioterapeutyki wchodzące w skład CHEM wskazuje cisplatynę lub karboplatynę z pemetreksedem w rakach niepłaskonabłonkowych lub z gemcytabiną w rakach płaskonabłonkowych. Pani prof. Emilia Filipczyk-Cisarż wymienia schematy: karboplatyna + pemetreksed oraz cisplatyna + winorelbina.
- W zakresie OS różnice między grupami osiągnęły poziom IS w drugiej analizie okresowej. Przy czym w pełni dojrzałe dane OS nie są jeszcze dostępne (28%, (110/397) pacjentów w grupie pembrolizumabu oraz 36% (144/400) pacjentów w grupie placebo zmarło do momentu odcięcia danych do drugiej analizy).
- W badaniu KEYNOTE-671 uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów w wieku powyżej 75 lat (7,2% całkowitej populacji badana). W ChPL wskazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy klinicznej jest niewielka ilość randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu. W związku z tym, iż celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem u dorosłych pacjentów w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 poszukiwano badań, które zostały przeprowadzone wyłącznie w tej grupie pacjentów. W ramach powyższego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-671 oceniające stosowanie okołoperacyjne stosowanie pembrolizumabu w docelowej grupie chorych. Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, co może mieć związek z niedawną rejestracją, bowiem decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym raka płuca do obrotu została wydana 25.03.2024 roku. Pojawienie się badań RWE zazwyczaj jest oczekiwane nie tylko po fakcie rejestracji nowego wskazania, ale także uzyskania dostępu*



refundacyjnego do leku w nowym wskazaniu. Warto zauważyć, że inne leki wskazane do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, których analizy opierały się również na jednym pierwotnym badaniu randomizowanym, bez zidentyfikowanych badań w rzeczywistej praktyce klinicznej, uzyskały pozytywną decyzję refundacyjną ze strony Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rady Przejrzystości (AWA Opdivo 2024, AWA Tecentriq 2023, AWA Tagrisso 2022). Dodatkowo, w zdecydowanej większości przypadków EMA dokonuje rejestracji nowego wskazania onkologicznego na podstawie jednego badania.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- jak wskazano w raporcie rejestracyjnym EMA, projekt badania KEYNOTE-671 nie pozwala na odrębną ocenę pembrolizumabu w każdej z faz leczenia. W związku z tym, wyniki badania mogą być omawiane tylko w kontekście ogólnej strategii okołoperacyjnej, tj. obejmującej leczenie neoadjuwantowe i adiuwantowe w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca;
- brak badań porównujących zastosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia okołoperacyjnego vs niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym;
- zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego, PEM może być stosowany u pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1. Przy tym należy zauważyć, iż względu na zaobserwowany w badaniu KEYNOTE-671 zwiększony efekt leczenia przy wyższym poziomie ekspresji PD-L1 oraz brak wystarczającej liczby zdarzeń pozwalających na pełną ocenę OS w podgrupie z PD-L1 TPS<1%, EMA wskazała na konieczność przedłożenia danych porejestracyjnych dot. OS, celem potwierdzenia wyników, w tym w podziale na podgrupy według ekspresji PD-L1.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

Analizę efektywności klinicznej pembrolizumabu (PEM) względem placebo (PLC) w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 oceniono na podstawie randomizowanego badania KEYNOTE-671.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-671 pochodzące z pierwszej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 29 lipca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca) oraz drugiej analizy okresowej określonej w protokole badania (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 r.; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca). W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego.

Ponadto, wyniki zaprezentowane w AWA dotyczą I-rzędowych i II-rzędowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-671. Opis pozostałych wyników znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 4.3 i 4.4.

Zgodnie w AKL wnioskodawcy, dla ułatwienia, grupę pacjentów stosujących neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących pembrolizumab”, natomiast grupę pacjentów stosujących w fazie neoadjuwantowej placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny nazywano „grupą pacjentów stosujących placebo”, „grupą placebo” lub „grupą kontrolną”.

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **Badania KEYNOTE-671**

- Przeżycie całkowite (OS): I-rzędowy punkt końcowy

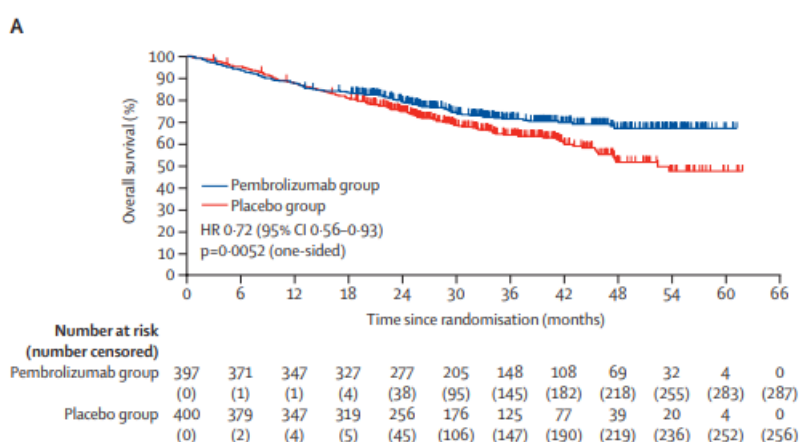
W przypadku przeżycia całkowitego mediana nie została osiągnięta w grupie leczonych pembrolizumabem, a w grupie pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 52,4 mies. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o około 28% w przypadku zastosowania PEM w porównaniu z placebo po 36,6 mies. obserwacji. Wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3% w grupie PEM w porównaniu z 64,0% w grupie kontrolnej.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) podczas drugiej analizy okresowej - KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)

Punkt końcowy		PEM + ChT N=397	PLC + ChT, N=400	PEM + ChT vs PLC + ChT	
				HR [95%CI]	p
Okres obserwacji, mediana: 36,6 mies. (IQR 27,6–47,8)					
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie osiągnięto	52,4 [45,7; nieosiągnięta]	0,72 [0,56; 0,93]	0,0052
	n (%)	110 (28%)	144 (36%)		
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 36. mies., % [95%CI]		71,3% (66; 76)	64,0% (58; 69)	-	bd

Skróty: ChT – chemioterapia; OS – przeżycie całkowite; PEM - pembrolizumab



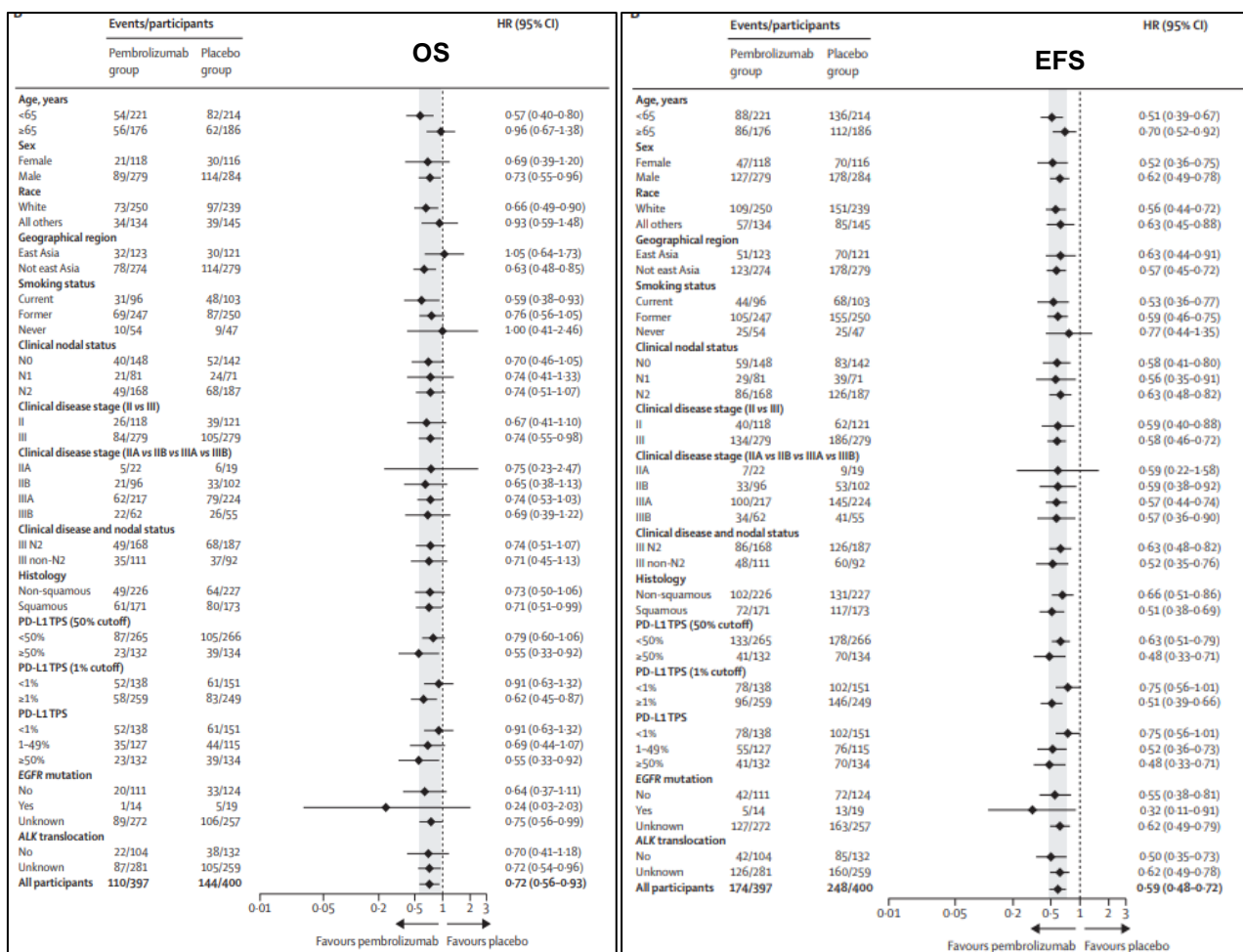
Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) po 36. miesiącach obserwacji (KEYNOTE-671, Spicer 2024).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego podczas drugiej analizy okresowej nie były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach.

Na podstawie wartości HR, najmniejsze względne korzyści ze stosowania pembrolizumabu w zakresie OS obserwowano w podgrupach w wieku 65 lat i więcej, u pacjentów rasy innej niż biała, pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS <1% oraz pacjentów niepalących.

Należy jednak zaznaczyć, iż randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania choroby (II vs. III), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (<50% vs. ≥50%), cech histologicznych (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy) i regionu geograficznego (Azja Wschodnia vs. inne). Natomiast analizy pozostałych podgrup miały charakter eksploracyjny.

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – analiza subpopulacji w badaniu KEYNOTE-671 podczas drugiej analizy okresowej (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)

- Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS): I-rzędowy punkt końcowy

Wykazano IS wydłużenie EFS w grupie leczonej PEM + ChT w porównaniu z PLC + ChT po 36,6 mies. obserwacji (HR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,72). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia podczas drugiej analizy okresowej wynosiła 47,2 miesiąca (95% CI: 32,9; nieosiągnięta) w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,3 miesiąca (95% CI: 14,8; 22,1) w grupie przyjmującej placebo.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) podczas drugiej analizy okresowej - KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)

Punkt końcowy	PEM + ChT N=397	PLC + ChT, N=400	PEM + ChT vs PLC + ChT		
			HR [95%CI]	p	
<b>Okres obserwacji, mediana: 36,6 mies. (IQR 27,6–47,8)</b>					
<b>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</b>	<b>Mediana w miesiącach (95% CI)<sup>c</sup></b>	47,2 [32,9; nieosiągnięta]	18,3 (14,8; 22,1)	<b>0,59 [0,48; 0,72]</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>n (%)<sup>c</sup></b>	174 (44%)	248 (62%)		
<b>Prawdopodobieństwo braku progresji (EFS) w 36. mies., % [95%CI]</b>	54,0% (49; 59)	35,0% (30; 41)	-	bd	

Skróty: ChT – chemioterapia; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; PEM - pembrolizumab

- Główna odpowiedź patologiczna (MPR)

Odnotowano IS wyższą częstość uzyskiwania MPR w grupie PEM w porównaniu do placebo (30,2%; w grupie PEM i 11,0% w PLC podczas pierwszej analizy okresowej tj. po 25,2 mies. obserwacji (MD=19,2%; 95%CI: 13,9; 24,7; p<0,0001).

**Tabela 20. Główna odpowiedź patologiczna, pierwsza analiza okresowa - KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400	MD [95% CI], p wartość
<b>Mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca</b>			
<b>Wskaźnik MPR, n (%)</b> [95% CI]	120 (30,2%) [25,7; 35,0]	44 (11,0%) [8,1; 14,5]	<b>19,2% [13,9; 24,7]</b> <b>p&lt;0,0001</b>

\*cisplatiną z gemcytabiną lub cisplatiną z pemetreksedem  
Skróty: ChT – chemioterapia; MPR – główna odpowiedź patologiczna

- Całkowita odpowiedź patologiczna (cPR)

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie stosującej pembrolizumab okołooperacyjnie w porównaniu do grupy stosującej placebo i chemioterapię uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną pCR (18,1% w grupie PEM vs 4,0% w grupie placebo, MD=14,2%, p<0,0001).

**Tabela 21. Całkowita odpowiedź patologiczna podczas pierwszej analizy okresowej - KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT*, N=397	Placebo + ChT*, N=400	MD [95% CI], p wartość
<b>Mediana czasu obserwacji: 25,2 miesiąca</b>			
<b>Wskaźnik cPR, n (%)</b> (95% CI)	72 (18,1%) (14,5; 22,3)	16 (4,0%) (2,3; 6,4)	<b>14,2% [10,1; 18,7]</b> <b>p&lt;0,0001</b>

\*cisplatiną z gemcytabiną lub cisplatiną z pemetreksedem  
Skróty: ChT – chemioterapia; cPR – całkowita odpowiedź patologiczna (ang. *pathological complete response*).

- Jakość życia

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-671 oceniano przy użyciu:

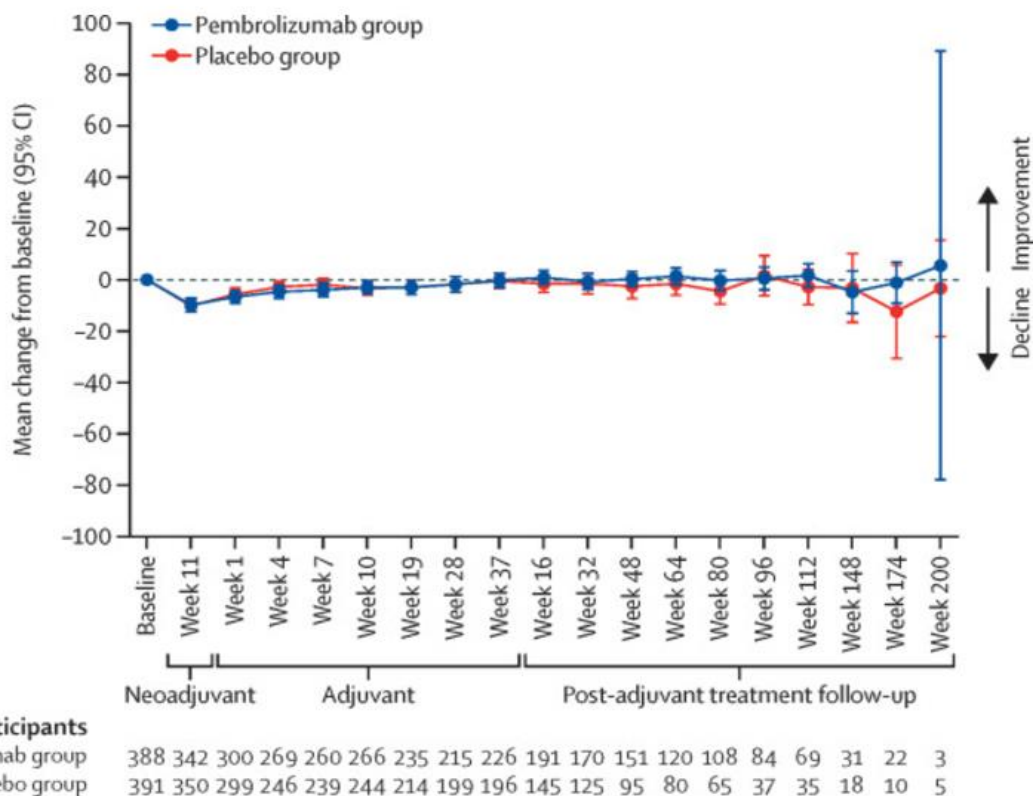
- kwestionariusza utworzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC): QLQ-C30, z czego ocenie poddano ogólny stan zdrowia/jakość życia oraz stan funkcjonalny, odnoszący się do funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych i duszności,
- dodatkowego kwestionariusza uzupełnionego o 13-punktowy moduł specyficzny dla raka płuca: QLQ-LC13. Moduł kwestionariusza obejmuje zarówno wielopunktowe, jak i jednopunktowe pomiary objawów związanych z rakiem płuc.

Podczas oceny jakości życia, 388 (98%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab i 391 (98%) pacjentów w grupie placebo ukończyło ocenę według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na początku badania; odpowiednio 271 (69%) i 247 (62%) pacjentów wypełniło kwestionariusz w 10. tygodniu fazy leczenia adjuwantowego.

Zgodnie z raportowanymi wynikami, nie obserwowano obniżenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) związanej z zastosowaniem okołooperacyjnego pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. HRQoL spadła w fazie leczenia neoadjuwantowego i powróciła do poziomu przybliżonego do poziomu wyjściowego w fazie leczenia adjuwantowego w obu grupach terapeutycznych.

Ponadto, nie zidentyfikowano istotnych statycznie różnic mierzonych za pomocą metody LSM pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia w fazie neoadjuwantowej lub 10. tygodniem leczenia w fazie adjuwantowej dla żadnej domeny ani objawu zgłaszanego przez pacjentów w zakresie jakości życia.

Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie oraz tabelach.



Rysunek 3. Średnia zmiana empiryczna od wartości początkowej w ogólnym stanie zdrowia/jakości życia ocenianej w kwestionariuszu jakości życia według EORTC w czasie w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (KEYNOTE-671, Spicer 2024).

Tabela 22. Zmiana jakości życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego (KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)

Punkt końcowy	Pembrolizumab + ChT* (n=390) LSM [95% CI]	Placebo + ChT* (n=395) LSM [95% CI]	Różnica [95% CI] LSMD [95% CI]
<b>Zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 11. tygodniem leczenia neoadjuwantowego [95% CI]</b>			
Na podstawie kwestionariusza QLQ-C30			
<b>GHS/QoL</b>	-9,3 [-11,7; -6,9]	-10,7 [-13,1; -8,4]	1,4 [-1,6; 4,5]
<b>Domena PF</b>	-6,3 [-8,0; -4,6]	-6,6 [-8,3; -5,0]	0,3 [-2,0; 2,7]
<b>Domena FR</b>	-9,4 [-12,0; -6,9]	-10,5 [-13,0; -7,9]	1,0 [-2,4; 4,5]
<b>Duszność</b>	2,2 [-0,35; 4,7]	3,9 [1,5; 6,4]	-1,8 [-5,1; 1,6]
Na podstawie kwestionariusza QLQ-LC13			
<b>Kaszel</b>	-11,4 [-13,9; -8,9]	-9,57 [-12,0; -7,1] (n=394)	-1,8 [-5,0; 1,4]
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	1,1 [-1,0; 3,3]	0,4 [-1,7; 2,5] (n=394)	0,7 [-2,0; 3,5]

\* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

Skróty: GHS – ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*); QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RF – pełnienie ról społecznych (ang. *role functioning*); LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSM – średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów

**Tabela 23. Zmiana jakości życia zależna od stanu zdrowia (HRQoL) pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego w badaniu KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)**

Badanie	PEM + ChT* (n=395) LSM [95% CI]	PLC+ ChT* (n=397) LSM [95% CI]	Różnica [95% CI] LSMD [95% CI]
<b>Zmiana pomiędzy wartością wyjściową a 10. tygodniem leczenia adjuwantowego</b>			
Na podstawie kwestionariusza QLQ-C30			
GHS/QoL	-1,5 [-3,7; 0,6]	-3,74 [-6; -1,5]	2,2 [-0,6; 5,0]
Domena PF	-5,1 [-6,8; -3,3]	-5,8 [-7,6; -4,0]	0,8 [-1,6; 3,1]
Domena FR	-4,9 [-7,4; -2,3]	-7,0 [-9,6; -4,4]	2,1 [-1,3; 5,6]
Duszność	5,8 [3,0; 8,6]	9,6 [6,7; 12,5]	-3,9 [-7,6; 0,1]
Na podstawie kwestionariusza QLQ-LC13			
Kaszel	-6,8 [-9,7; -3,8]	-4,63 [-7,7; -1,6]	-2,1 [-6,0; 1,7]
Ból w klatce piersiowej	3,0 [0,4; 5,6]	6,03 [3,3; 8,7]	-3,0 [-6,5; 0,4]

\* cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetreksedem.

Skróty: GHS – ogólny stan zdrowia (ang. *global health status*); QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RF – pełnienie ról społecznych (ang. *role functioning*); LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSM – średnia mierzona metodą najmniejszych kwadratów

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Badania KEYNOTE-671 – profil bezpieczeństwa (mediana okresu obserwacji: 36,6 mies.)

W badaniu KEYNOTE-671 zdarzenia niepożądane (AE) oceniano na wszystkich etapach leczenia oraz przez 30 dni po zakończeniu leczenia (do 90 dni w przypadku ciężkich zdarzeń przy braku nowej terapii przeciwnowotworowej), zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03, Narodowego Instytutu Raka. Bezpieczeństwo oceniano w populacji *as-treated*, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca) nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia jakichkolwiek AE związanych z leczeniem, ciężkich AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do zgonu. Znamienne częściej w grupie PEM raportowano AE prowadzące do przerwania leczenia, AE związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia. Ponadto, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją wystąpiły IS częściej u pacjentów stosujących pembrolizumab niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 26 (7%) pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 6 (2%) pacjentów otrzymujących placebo. Jeden (<1%) pacjent w grupie otrzymującej pembrolizumab zmarł z powodu zapalenia płuc (rejestrowanego jako choroba płuc o podłożu immunologicznym) (Spicer 2024).

**Tabela 24. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po 36. miesiącach obserwacji – badanie KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024).**

Zdarzenie niepożądane	PEM + ChT <sup>#</sup> , n/N (%)	PLC + ChT <sup>#</sup> , n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
Jakiegokolwiek AE związane z leczeniem*	383/396 (96,7%)	381/399 (95,5%)	1,01 (0,98; 1,04) P=0,371	0,01 (-0,01; 0,04), p=0,370	-
AE związane z leczeniem o $\geq 3$ . stopniu nasilenia <sup>^</sup>	179/396 (45,2%)	151/399 (37,8%)	<b>1,19 (1,01; 1,41)</b> p=0,036	<b>0,07 (0,01; 0,14),</b> p=0,035	<b>13,63 (7,06; 193,38)**</b>
Ciężkie AE związane z leczeniem	73/396 (18,4%)	58/399 (14,5%)	1,27 (0,93; 1,74) p=0,140	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,138	-
AE związane z leczeniem	54/396 (13,6%)	21/399 (5,3%)	<b>2,59 (1,60; 4,21)</b> p=0,000	<b>0,08 (0,04; 0,12),</b> p=0,000	<b>11,94 (8,06; 23,01)**</b>

Zdarzenie niepożądane	PEM + ChT <sup>#</sup> , n/N (%)	PLC + ChT <sup>#</sup> , n/N (%)	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
prowadzące do przerwania leczenia					
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	4/396 (1,0%) <sup>^</sup>	3/399 (0,8%) <sup>#</sup>	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,697	-
AE o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją	103/396 (26%)	36/399 (9%)	<b>2,88</b> <b>(2,03; 4,01)</b> p=0,000	<b>0,17</b> <b>(0,12; 0,22)</b> p=0,000	<b>5,89</b> <b>(4,52; 8,45)**</b>
AE o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją o $\geq 3$ . stopniu nasilenia	26/396 (7%) <sup>^^</sup>	6/399 (2%)	<b>4,37</b> <b>(1,82; 10,49)</b> p=0,001	<b>0,05</b> <b>(0,02; 0,08)</b> p=0,000	<b>19,76</b> <b>(12,86; 42,63)**</b>

\*najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach badawczych były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilii i niedokrwistość.

\*\*NNT

<sup>#</sup>cisplatylna z gemcytabiną lub cisplatylna z pemetreksesem.

<sup>^</sup>najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem o 3. lub 4. stopniu nasilenia było zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby płytek krwi;

<sup>^^</sup>jeden pacjent w grupie PEM zmarł z powodu zapalenia płuc (rejestrowanego jako choroba płuc o podłożu immunologicznym)

Wśród AE występujących u  $\geq 10\%$  pacjentów IS częściej w grupie PEM raportowano zwiększenie stężenia ALT we krwi i wystąpienie gorączki (wszystkie AE o dowolnym stopniu nasilenia). W odniesieniu do pozostałych AE odnotowanych u  $\geq 10\%$  pacjentów, takich jak nudności, zmęczenie, zaparcia, zmniejszenie apetytu, wymioty, biegunka, astenia, łysienia oraz następujących parametrów laboratoryjnych: obniżone stężenia hemoglobiny/płytek krwi/neutrofilii/białych krwinek oraz podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami we wskazanym okresie obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego PEM u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca: AE związane z leczeniem, występujące z częstością 10% lub większą w którejkolwiek grupie badawczej podczas drugiej analizy okresowej badania KEYNOTE-671 (AKL wnioskodawcy, Spicer 2024)**

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>Jakiegokolwiek stopnia nasilenia</b>					
<b>Nudności</b>	216/396 (54,5%)	205/399 (51,4%)	1,06 (0,93; 1,21) p=0,371	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,371	-
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>	169/396 (42,7%)	164/399 (41,1%)	1,04 (0,88; 1,22) p=0,653	0,02 (-0,05; 0,08) p=0,653	-
<b>Niedokrwistość</b>	143/396 (36,1%)	135/399 (33,8%)	1,07 (0,88; 1,29) p=0,501	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,501	-
<b>Zmniejszenie liczby białych krwinek</b>	111/396 (28,0%)	98/399 (24,6%)	1,14 (0,90; 1,44) p=0,267	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,266	-
<b>Zmęczenie</b>	108/396 (27,3%)	95/399 (23,8%)	1,15 (0,90; 1,45) p=0,264	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,263	-
<b>Zaparcia</b>	107/396 (27,0%)	101/399 (25,3%)	1,07 (0,84; 1,35) p=0,584	0,02 (-0,04; 0,08) p=0,584	-
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	92/396 (23,2%)	89/399 (22,3%)	1,04 (0,81; 1,35) p=0,755	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,755	-
<b>Wymioty</b>	76/396 (19,2%)	58/399 (14,5%)	1,32 (0,97; 1,80) p=0,081	0,05 (-0,01; 0,10) p=0,079	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + ChT*	Placebo + ChT*	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)			
Zmniejszenie ilości płytek krwi	74/396 (18,7%)	75/399 (18,8%)	0,99 (0,74; 1,33) p=0,968	0,00 (-0,06; 0,05) p=0,968	-
Zwiększenie stężenie kreatyniny we krwi	57/396 (14,4%)	48/399 (12,0%)	1,20 (0,84; 1,71) p=0,326	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,325	-
Biegunka	53/396 (13,4%)	56/399 (14,0%)	0,95 (0,67; 1,35) p=0,790	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,790	-
Zwiększenie stężenia ALT we krwi	51/396 (12,9%)	33/399 (8,3%)	<b>1,56 (1,03; 2,36)</b> <b>p=0,037</b>	<b>0,05 (0,00; 0,09)</b> <b>p=0,034</b>	<b>21,70 (11,27; 291,34)^</b>
Astenia	45/396 (11,4%)	57/399 (14,3%)	0,80 (0,55; 1,15) p=0,219	-0,03 (-0,08; 0,02) p=0,217	-
Gorączka	47/396 (11,9%)	26/399 (6,5%)	<b>1,82 (1,15; 2,88)</b> <b>p=0,010</b>	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> <b>p=0,009</b>	<b>18,68 (10,69; 74,03)^</b>
Łysienie	41/396 (10,4%)	41/399 (10,3%)	1,01 (0,67; 1,52) p=0,971	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,971	-

\*cisplatyna z gemcytabiną lub cisplatyna z pemetrekselem.

^NNT

Skróty: ChT – chemioterapia; ALT – aminotransferaza alaninowa.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo, analitycy Agencji przedstawili wyniki badania KEYNOTE-671 dla ok. 4-letniego okresu obserwacji, zaprezentowanego w ramach ESMO Immuno-Oncology Congress 2024, 11-12.12.2024 r.

#### **Wyniki badania KEYNOTE-671 – abstrakt Tarruella 2024**

W zaprezentowanym doniesieniu przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-671 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,1 mies. (data odcięcia: 19.08.2024 r.). Dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w czasie (OS: HR=0,73 (95%CI: 0,58; 0,92); EFS: HR=0,57 (95%CI: 0,47; 0,69)). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Natomiast mediana EFS wyniosła 57,1 miesiąca w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,4 miesiąca w grupie przyjmującej placebo. Wskaźnik 48-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 68,0% w grupie PEM w porównaniu z 56,7% w grupie kontrolnej, a wskaźnik EFS odpowiednio 51,9% vs 28,1%.

**Tabela 26. Wyniki badania KEYNOTE-671: OS i EFS dla ok. 41 mies. mediany okresu obserwacji (abstrakt konferencyjny Tarruella 2024)**

Punkt końcowy	Parametr	Grupa PEM (n = 397)	Grupa Placebo (n = 400)
Mediana okresu obserwacji: 41,1 (zakres, 0,4–75,3)			
OS	Mediana (95% CI), mies.	NR (NR–NR)	NR (53,0–NR)
	48-mies. wskaźnik OS (95% CI), %	68,0 (63,0–72,5)	56,7 (51,2–61,8)
	HR (95% CI)	0,73 (0,58–0,92)	-
EFS	Mediana (95% CI), mies.	57,1 (38,0–69,1)	18,4 (14,8–22,1)
	48-mies. wskaźnik EFS (95% CI), %	51,9 (46,5–57,0)	28,1 (23,1–33,2)
	HR (95% CI)	0,57 (0,47–0,69)	-

Skróty: OS – przeżycie całkowite; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; PEM – pembrolizumab; NR – nie osiągnięto



W zakresie analizy bezpieczeństwa, występowanie AE  $\geq 3$  stopnia związanych z leczeniem raportowano u 179/396 pacjentów (45,2%) w grupie PEM i 151/399 pacjentów (37,8%) w grupie PLC (w tym odpowiednio 4 (1,0%) i 3 (0,8%) zgony związane z leczeniem).

AE o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż placebo, 103 pacjentów (26%) vs 37 (9,3%). Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 25 (6,3%) pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 7 (1,8%) pacjentów otrzymujących placebo.

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

##### Europejska Agencja Leków (EMA)

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w *Europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym wskazano, że działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda dotyczą głównie aktywności układu odpornościowego, mogącej wywołać stan zapalny w narządach i tkankach organizmu. Mogą być poważne, ale większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania podawania leku. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 5 pacjentów) to: zmęczenie, mdłości (nudności) i biegunka. Najpoważniejsze działania niepożądane to reakcje immunologiczne i ciężkie reakcje związane z wlewem (EPAR 2024).*

##### URPL

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

##### Baza Vigibase

*Od 2009 roku do 13.06.2024 roku zgłoszono 60 502 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - pembrolizumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (15%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (11%) oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (8%).*

##### ChPL Keytruda

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu leczenia (ChPL Keytruda).

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7 631 pacjentów z różnymi typami nowotworów, przyjmujących cztery różne dawki pembrolizumabu (2 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg masy ciała co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość zgłoszonych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Do najcięższych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z charakterystyką produktu odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3 123 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane o 3.–5. stopniu nasilenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66%

w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przelyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

- Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc; zapalenia jelita grubego; zapalenia wątroby; zapalenia nerek; ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy; niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej); cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej; zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego; zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka; ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby: stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii. Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4. miesiący po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania

niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych, bez mutacji w genie *EGFR* i bez rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*.

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne tj. badanie KEYNOTE-671. W grupie PEM zastosowano leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (4 cykle), a następnie zabieg chirurgiczny i adjuwantowe leczenie pembrolizumabem (do 13 cykli) a w grupie PLC neoadjuwantowe placebo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie po przebytej operacji, uzupełniające placebo (grupa kontrolna). Wszyscy pacjenci otrzymali neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatinie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były przeżycia całkowite (OS) oraz oceniane przez badacza przeżycie wolne od zdarzeń (ang. EFS, event-free survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) oraz wskaźnik dużej odpowiedzi patologicznej (mPR), na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia.

Podczas drugiej analizy okresowej (mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca), dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w czasie (OS: HR=0,73 (95%CI: 0,58; 0,92); EFS: HR=0,57 (95%CI: 0,47; 0,69)). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Natomiast mediana EFS wyniosła 57,1 miesiąca w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,4 miesiąca w grupie przyjmującej placebo.

IS przewagę ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej odnotowano również w zakresie pCR oraz mPR (ocena w ramach pierwszej analizy okresowej).

Ponadto, w ramach abstraktu konferencyjnego zaprezentowanego w ramach ESMO Immuno-Oncology Congress 2024, 11-12.12.2024 r. przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-671 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 41,1 mies. W odniesieniu do OS, nadal raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (OS: HR=0,73 (95%CI: 0,58; 0,92), przy czym mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion).

Profil bezpieczeństwa okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowego pembrolizumabu podawanego po zabiegu chirurgicznym był zgodny z dotychczas raportowanym profilem bezpieczeństwa dla PEM stosowanego w różnych wskazaniach. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Jako ograniczenia badania KEYNOTE-671 można wskazać brak pełnej dojrzałości danych OS oraz brak zastosowania schematów chemioterapii z wykorzystaniem karboplatyny.

Należy również zaznaczyć, iż AKL opiera się na wynikach jednego badania RCT. Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Niemniej, decyzja o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w Europie w leczeniu okołooperacyjnym raka płuca została wydana stosunkowo niedawno tj. 25.03.2024 roku.

Brak jest również badań porównujących zastosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia okołooperacyjnego z niwolumabem w leczeniu neoadjuwantowym.

Niemniej, w wyniku przeglądu odnaleziono metaanalizę Chen 2024 przeprowadzoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. W przeglądzie przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy poszczególnymi inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią oraz w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (I-III). W ocenie PEM uwzględniono badanie KEYNOTE-67. Natomiast w ocenie niwolumabu (NIW) badania CheckMate-77T (okołooperacyjne leczenie niwolumabem) oraz badanie CheckMate 816 (leczenie neoadjuwantowe niwolumabem).

W odniesieniu do wyników EFS raportowanych dla PEM i NIW wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, iż pembrolizumab + chemioterapia i niwolumab + chemioterapia (HR=0,97; 95% CI: 0,72-1,30) przyniosły zbliżone korzyści.

W odniesieniu do OS wskazano, iż niwolumab + chemioterapia zapewnił najbardziej znaczącą poprawę OS (HR=0,62; 95% CI, 0,36-1,07), a PEM + CHEM plasował się niżej (HR=0,72; 95% CI: 0,56-0,93). Niemniej różnice między grupami NIW + CHEM i PEM + CHEM nie osiągnęły poziomu IS (HR=1,3 (0,77;2,18)). Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią miał najwyższe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca wśród wszystkich opcji leczenia pod względem wydłużenia OS (58% szansa). Szczegółowe wyniki przeglądu Chen 2024 w przedstawiono przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji ALK i ROS1.*

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję, pembrolizumab (lek Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową przed operacją, a następnie po operacji pembrolizumab w monoterapii, porównano z chemioterapią neoadjuwantową z placebo przed operacją, a następnie po operacji placebo.

##### Perspektywa

Ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (36,9 lat).

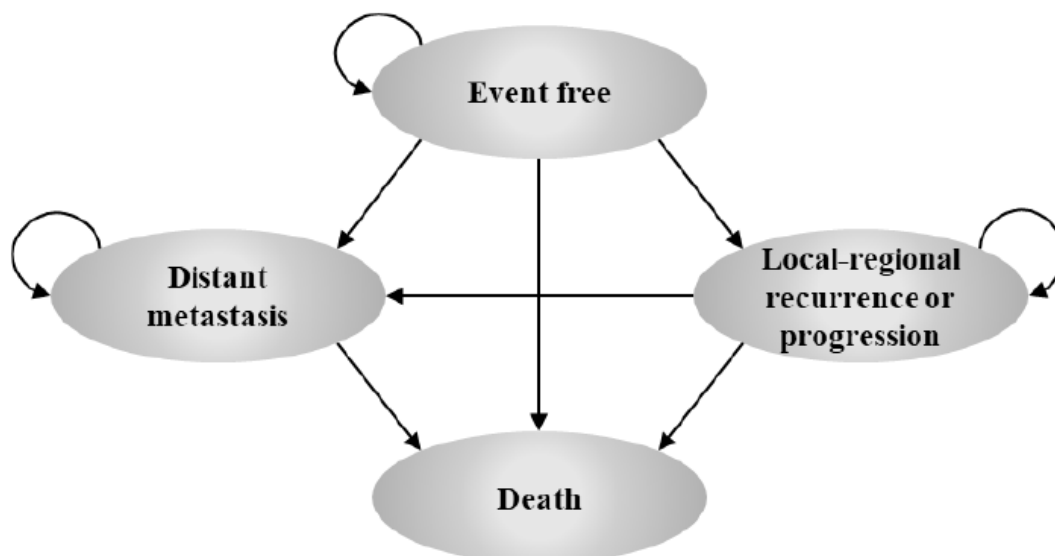
##### Model

W analizie wykorzystano czterostanowy, kohortowy model Markova, uwzględniający następujące stany:

- stan bez zdarzeń, EF;
- stan miejscowej wznowy/progresji, LR/P;
- stan przerzutów odległych, DM;
- zgon.

Model przygotowano w programie MS Excel, wykorzystano polskie dane kosztowe.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano korektę połowy cyklu. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Schemat modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5]

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie bez zdarzeń po rozpoczęciu terapii neoadjuwantowej. Rodzaj terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej ma wpływ na prawdopodobieństwo przejścia pacjentów bezpośrednio do stanu lokalnej wznowy (LR/P), przerzutów odległych (DM) lub zgonu. Pacjenci, którzy wchodzą w stan LR/P, mogą otrzymać radioterapię, operację ratunkową, chemioradioterapię lub samą chemioterapię i są narażeni na ryzyko przejścia z LR/P do DM lub zgonu. Po DM zakłada się, że pacjenci otrzymują leczenie w pierwszej linii przerzutowego NDRP i po ewentualnej progresji mogą również otrzymywać leczenie w drugiej linii. Zakłada się, że ryzyko przejścia z DM do zgonu zależy od skuteczności konkretnego leczenia w pierwszej linii otrzymanego w stanie DM. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia jest następnie wykorzystywany, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, w celu oszacowania lat życia (ang. life years, LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii.

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, w rozdz. 2.5.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji ALK i ROS1.

Charakterystykę populacji określono na podst. danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-671. Dodatkowo uwzględniono proporcje pacjentów z rakiem płasko- i niepłaskonabłonkowym z badania KEYNOTE-671 (dane wykorzystano w oszacowaniach użyteczności stanów zdrowia zw. z przerzutami odległymi) oraz średni współczynnik filtracji kłębuszkowej pochodzący z wniosku dla pemetreksedu złożonego w NICE w 2009 r. Wykorzystane w modelu dane przedstawiono w tabeli poniżej, szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.4.

Tabela 27. Charakterystyka populacji wykorzystana w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.4]

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata), średnia	63,1	KEYNOTE-671
Odsetek kobiet (%)	29,4	
Udział raka płaskonabłonkowego (%)	43,2	
Udział raka niepłaskonabłonkowego (%)	56,8	
BSA (m <sup>2</sup> ), średnia	1,9	
BSA (m <sup>2</sup> ), błąd standardowy	0,01	

Parametr	Wartość	Źródło
Masa ciała (kg), średnia	73,7	NICE TA181
Masa ciała (kg), błąd standardowy	0,6	
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,0	

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (chemioterapia neoadjuwantowa) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią neoadjuwantową w ramach leczenia przedoperacyjnego, a następnie, w fazie adjuwantowej samego pembrolizumabu w porównaniu z placebo (do maksymalnej liczby 17 cykli) zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-671 (...).

Szczegółowe informacje oraz komentarz dot. skuteczności przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 4.

### Parametry kliniczne

Do oszacowania prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EF) do stanu miejscowej wznowy (LR/P), przerzutów odległych (DM) i zgonu wyznaczono funkcje parametryczne dla obu ramion modelu (interwencja i komparator):

- dla przejścia EF -> LR/P: uogólniona funkcja gamma,
- dla przejścia EF -> DM: uogólniona funkcja gamma,
- dla przejścia EF -> zgon: funkcja log-normalna

dopasowując funkcje do krzywej Kaplana-Meiera EFS z badania KEYNOTE-671.

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu miejscowej wznowy (LR/P) do przerzutów odległych (DM) i zgonu wyznaczono wykorzystując dane z bazy SEER-Medicare (2007-2019), kalibrując modelowane krzywe względem krzywej Kaplana-Meiera OS z badania KEYNOTE-671.

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych (DM) do zgonu wyznaczono w zależności od wybranych schematów leczenia, z uwzględnieniem danych OS i PFS z badań klinicznych dla wybranych schematów terapeutycznych stosowanych w przypadku wystąpienia przerzutów odległych.

Szczegółowy opis sposobu modelowania oraz wszystkich funkcji parametrycznych i współczynników wykorzystanych w modelu przedstawiono w rozdz. 2.7.1, 2.7.2 i 2.7.3.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące wyłącznie podczas terapii neo-/adjuwantowej, co najmniej 3. stopnia, które występowały z częstością co najmniej 5% w dowolnym z ramion badania, w populacji leczonej (as *treated*) z badania KEYNOTE-671. Nie brano pod uwagę zdarzeń związanych z kolejnymi liniami leczenia.

**Tab. 1. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (KEYNOTE-671, data odcięcia: 10 lipca 2023 r.).**

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		Średnia liczba epizodów zdarzenia na pacjenta	Średni czas trwania epizodu zdarzenia (tygodnie)
	PEM + NeoAdjChT	NeoAdjChT		
Anemia	9,8%	7,0%	1,0	46,7
Zmniejszona liczba neutrofilii	21,7%	19,8%	1,4	5,4
Zmniejszona liczba płytek krwi	5,3%	6,0%	1,3	11,0
Zmniejszona liczba białych krwinek	5,8%	5,5%	1,1	10,6

### Dawkowanie substancji i udziały stosowanych terapii

#### Pembrolizumab

Zgodnie z ChPL Keytruda, w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać:

- w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią - 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która

wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności,

- w leczeniu adjuwantowym produktem leczniczym Keytruda w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Keytruda).

W modelu ekonomicznym przyjęto wariant dawkowania 200 mg co 3 tygodnie. Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%. (...)

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości: jeden, w którym wszyscy pacjenci stosowaliby pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni i drugi, w którym udział dawkowania jest równo rozłożony w populacji (po 50% każdy). (...)

W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Keytruda będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania KEYNOTE-671. Żaden pacjent nie pozostał na leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym w KEYNOTE-671 ponad datę odcięcia danych, dlatego obserwowane proporcje pacjentów, którzy otrzymali każdy cykl leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, można było wykorzystać bezpośrednio, bez potrzeby ekstrapolacji poza obserwowany okres badania. (...)

(...)

Tabela 28. [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.1.1]



Skróty: Adj – adjuwant; NeoAdj – neoadjuwant; PEM – pembrolizumab

### Chemioterapia neoadjuwantowa

Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii neoadjuwantowej są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Cisplatynę stosowano w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia, zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-671 u wszystkich pacjentów poddanych chemioterapii neoadjuwantowej (KEYNOTE-671). U niespełna 44% chorych do cisplatyny dołączano gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> (w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia), zaś u 56% chorych do cisplatyny dołączano pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> (w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia) (KEYNOTE-671). (...)

W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawki na poziomie 100%. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu KEYNOTE-671.



Czas leczenia poszczególnymi schematami oparto na przebiegach krzywych czasu leczenia (ToT) z badania Keynote-671 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Tabela 29.

[AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.1.2]



Skróty: ChT – chemioterapia; NeoAdj – neoadjuwant; PEM – pembrolizumab

Operacja

Po leczeniu neoadjuwantowym pacjenci przechodzą radykalną operację.

Chemioterapia stosowana w stanie miejscowego nawrotu

Zgodnie z AE wnioskodawcy leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii stosowanej w stanie miejscowego nawrotu są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków, wytycznych NCCN (v.2. 2024) lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (NCCN 2024, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). (...)

Tabela 30.

[AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.6]

**Tabela 31. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią i chemioradioterapią miejscowych nawrotów choroby [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.6]**

Schemat leczenia	Substancja czynna (sposób podania)	Dawka	Dawkowanie	Średni czas leczenia (tyg.)*
Karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna (iv)	AUC 6 mg/ml/min	1 x na 3 tyg.	6,977
	paklitaksel (iv)	200 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 3 tyg.	6,977
Cisplatyna + etopozyd	cisplatyna (iv)	100 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 4 tyg.	3,429
	etopozyd (iv)	100 mg/m <sup>2</sup>	1,2,3 dzień x na 4 tyg.	3,714
Gemcytabina + pochodne platyny <sup>a</sup>	gemcytabina (iv)	1000 mg/m <sup>2</sup>	1,8,15 dzień x na 4 tyg.	2,143
	karboplatyna (iv)	AUC 5 mg/ml/min	1 x na 4 tyg.	2,143
	cisplatyna (iv)	100 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 4 tyg.	2,143
Pemetreksed + pochodne platyny <sup>b</sup>	pemetreksed (iv)	500 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 3 tyg.	19,931
	karboplatyna (iv)	AUC 5 mg/ml/min	1 x na 3 tyg.	10,229
	cisplatyna (iv)	75 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 3 tyg.	9,286
Winorelbina + cisplatyna	winorelbina (iv)	25 mg/m <sup>2</sup>	1 x na tyg.	5,286
	cisplatyna (iv)	100 mg/m <sup>2</sup>	1 x na 4 tyg.	4,214

\* obserwowany średni czas leczenia oszacowano na podstawie czasu leczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-671

<sup>a</sup> udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-671 (100% karboplatyna, 0% cisplatyna)

<sup>b</sup> udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-671 (83,3% karboplatyna, 16,7% cisplatyna)

Odsetek pacjentów, u których zastosowano radioterapię w stanie miejscowego nawrotu choroby oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

**Tabela 32. [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.6]**


#### Leczenie w stanach przerzutów odległych

Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym) (...) Udziały poszczególnych schematów leczenia zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce (...).

**Tabela 33. Podsumowanie dawkowania uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.6.2, uzupełnienie raportu]**

[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]	[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]

Skróty: AUC – pole pod krzywą (ang. area under the curve); bd – brak danych; iv – dożylnie; PEM – pembrolizumab

**Uwzględnione koszty**

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;

- koszty podania leków;
- koszty operacji;
- koszty radioterapii;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Za koszty nieróżniące uznano koszt kwalifikacji do programu lekowego. Poniżej przedstawiono najważniejsze dane, szczegóły znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.

#### Wnioskowany lek – pembrolizumab

W tabeli poniżej przedstawiono koszty opakowania leku Keytruda w wariantach z i bez RSS.

**Tabela 34. Koszty pembrolizumab na podst. informacji od wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.1.1]**

Opakowanie		CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ za mg [PLN]	PO
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

Ponadto, wnioskodawca wskazuje, że

Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Koszty medyczne wykorzystane w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8]**

Parametr	Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
<b>Koszty leków</b>			
CHB Keytruda [koszt za opak.]	Z RSS	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml leczenie neoadjuwantowe: PEM+ChT 4 dawki po 200 mg co 3 tyg. lub 2 dawki po 400 mg co 6 tyg.	Dane wnioskodawcy
	Bez RSS	leczenie adjuwantowe: PEM w monoterapii 13 dawek po 200 mg co 3 tyg. lub 7 dawek po 400 mg co 6 tyg.	
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej [koszt za mg]	Cisplatyna (iv)	75 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.; maks. 4 cykle do czasu operacji; udział w schematach leczenia: 100%*	DGL 2024 *KEYNOTE-671
	Gemcytabina (iv)	1 000 mg/m <sup>2</sup> ; w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (co 3 tyg.); maks. 4 cykle do czasu operacji; udział w schematach leczenia: 43,9%*	
	Pemetreksed (iv)	500 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.; maks. 4 cykle do czasu operacji; udział w schematach leczenia: 56,1%*	
<b>Koszty podania</b>			
Koszty podania PEM z chemioterapią neoadjuwantową	486,72	5.08.07.0000001 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.
Koszty podania samej chemioterapii neoadjuwantowej	390,00	5.08.05.0000175 Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.

Parametr	Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
<b>Koszty operacji</b>			
Średnia wartość hospitalizacji	33 770,41	37% D01 „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz 63% D02: „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej”	NFZ dane ze statystyk JGP za 2022 r.
<b>Koszty radioterapii</b>			
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja po teleradioterapii)	16 571,00	Średni koszt teleradioterapii radykalnej (5.07.01.0000023 - Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) oraz 5.07.01.0000022 - Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)) oraz koszt 20 hospitalizacji do teleradioterapii (5.52.01.0001440 - Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.)	Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.
<b>Koszty monitorowania leczenia w PL<sup>^</sup></b>			
Koszty monitorowania leczenia w PL	3 927,00	5.08.08.0000011 Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej	Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.
<b>Koszty monitorowania leczenia chemioterapią</b>			
Monitorowanie leczenia chemioterapią neoadjuwantową	270,40	5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące	Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.
<b>Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją (koszt tygodniowy)</b>			
PEM + NeoAdjChT	Lata 0-2	75,26	Wizyty specjalistyczne: w 2 pierwszych latach co 3 mies., w kolejnych co 6 mies. (5.30.00.0000012 - W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu) Diagnostyka obrazowa: w 2 pierwszych latach co 3 mies., w kolejnych co 6 mies.; uwzględniono średni koszt wyceny tomografii komputerowej dwóch lub więcej okolic anatomicznych (5.03.00.0000096 - TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego; 5.03.00.0000097 - TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym; 5.03.00.0000073 - TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym)
	Lata 3-5		
	Lata 5+		
NeoAdjChT	Lata 0-2	56,12	
	Lata 3-5	38,42	
	Lata 5+		
<b>Podsumowanie kosztów monitorowania po progresji (koszt tygodniowy)</b>			
PEM + NeoAdjChT	Lata 0-2	56,12	Założenia dotyczące częstości monitorowania i wyceny poszczególnych świadczeń były tożsame z oszacowaniami przeprowadzonymi dla monitorowania choroby przed progresją.
	Lata 3+	38,42	
NeoAdjChT	Lata 0-2	56,12	
	Lata 3+	38,42	
<b>Podsumowanie kosztów leczenia w stanie progresji/miejscowej wznowy</b>			
Koszt radioterapii	16 571,00	Średni koszt teleradioterapii radykalnej (5.07.01.0000023 - Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) oraz 5.07.01.0000022 - Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)) oraz koszt 20 hospitalizacji do teleradioterapii (5.52.01.0001440 - Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.)	Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.
ChT [koszt za mg]	Karboplatyna (iv)	0,2142	AUC 5-6 mg/ml/min; 1 x na 3-4 tyg.
	Paklitaksel (iv)	0,3522	200 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.
	Cisplatyna (iv)	0,4904	75-100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3-4 tyg.
	Etopozyd (iv)	0,1525	100 mg/m <sup>2</sup> ; 1,2,3 dzień x na 4 tyg.
			DGL 2024

Parametr		Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło
	Gemcytabina (iv)	0,0480	1000 mg/m <sup>2</sup> ; 1,8,15 dzień x na 4 tyg.	
	Pemetreksed (iv)	0,4177	500 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.	
	Winoreblina (iv)	2,7074	25 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na tyg.	
<b>Podsumowanie kosztów leczenia w stanie przerzutów odległych</b>				
Substancja czynna [koszt za mg]	Atezolizumab (iv)	8,33	840 mg, 1200 mg, lub 1680 mg; 1 x na 2 tyg., 1 x na 3 tyg. lub 1 x na 4 tyg.	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	Cemiplimab (iv)	29,98	350 mg; 1 x na 3 tyg.	
	niwolumab (iv)	38,26	360 mg; 1 x na 3 tyg.	
	ipilimumab (iv)	122,99	1 mg/kg; 1 x na 6 tyg.	
	nab-paklitaksel (iv)	7,31	100 mg/m <sup>2</sup> ; dzień 1,8,15 co 3 tyg.	
	Winoreblina (iv)	2,71	30 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na tyg.	DGL 2024
	gemcytabina (iv)	0,05	1000 mg/m <sup>2</sup> ; dzień 1,8,15 co 4 tyg.	
	karboplatyna (iv)	0,21	AUC 5-6 mg/ml/min; 1 x na 3-4 tyg.	
	cisplatyna (iv)	0,49	75-100 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3-4 tyg.	
	paklitaksel (iv)	0,35	200 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.	
	Docetaksel (iv)	0,82	75 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.	
	Pemetreksed (iv)	0,42	500 mg/m <sup>2</sup> ; 1 x na 3 tyg.	
	Pembrolizumab (iv)		200 mg; 1 x na 3 tyg.	
	<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
Średni koszt hospitalizacji	Anemia	7 241,32 (8 066,84 <sup>^^</sup> )	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	NFZ dane ze statystyk JGP za 2022 r.
	Zmniejszona liczba neutrofilii			
	Zmniejszona liczba płytek krwi			
	Zmniejszona liczba białych krwinek			
<b>Koszty opieki terminalnej</b>				
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki		4 751,26 (6 363,89 <sup>^^</sup> )	Koszt naliczany w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.	Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn. Oszacowania wnioskodawcy na podst. sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. Św. Wawrzyńca za rok 2020

<sup>^</sup> Założono, że koszty monitorowania pacjentów w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6. Wnioskodawca wskazuje, że z *uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.06 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.*

<sup>^^</sup> średni koszt hospitalizacji w 2023 r. – uwzględniający wskaźnik inflacji CPI (ang. *consumer price index*) 2023

Skróty: AUC – pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); CHB – cena hurtowa brutto; ChT – chemioterapia; iv – dożylnie; JGP – jednorodne grupy pacjentów; NeoAdj – neoadjuwant; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PEM – pembrolizumab

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L z badań KEYNOTE-671 oraz KEYNOTE-189/407 i danych literaturowych Ara 2010 (model zmniejszenia użyteczności wynikającej ze starzenia się pacjentów w czasie).

Szczegółowe wartości użyteczności uwzględnione w modelu przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 36.** [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.9]


SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.9.

**Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****5.2.1. Wyniki analizy podstawowej**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR

Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej**

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	PEM + NeoAdjChT	NeoAdjChT	PEM + NeoAdjChT	NeoAdjChT
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt nabycia i podania leków w leczeniu neo-/adjuwantowym: pembrolizumab [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]			128 221	

\* różnice w kosztach komparatora wynikają z uwzględnienia PEM w kolejnych liniach leczenia

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); NeoAdjChT – chemioterapia neoadjuwantowa; PEM – pembrolizumab; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

**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 prog<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

<sup>4</sup> 217 641 PLN/QALY<sup>5</sup> 217 641 PLN/QALY

W związku z oparciem analizy klinicznej na randomizowanym badaniu klinicznym, dowodzącym wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę uwzględniającą

[Redacted content]

przedstawiono wyniki w wariancie z i bez RSS.

[Redacted content]

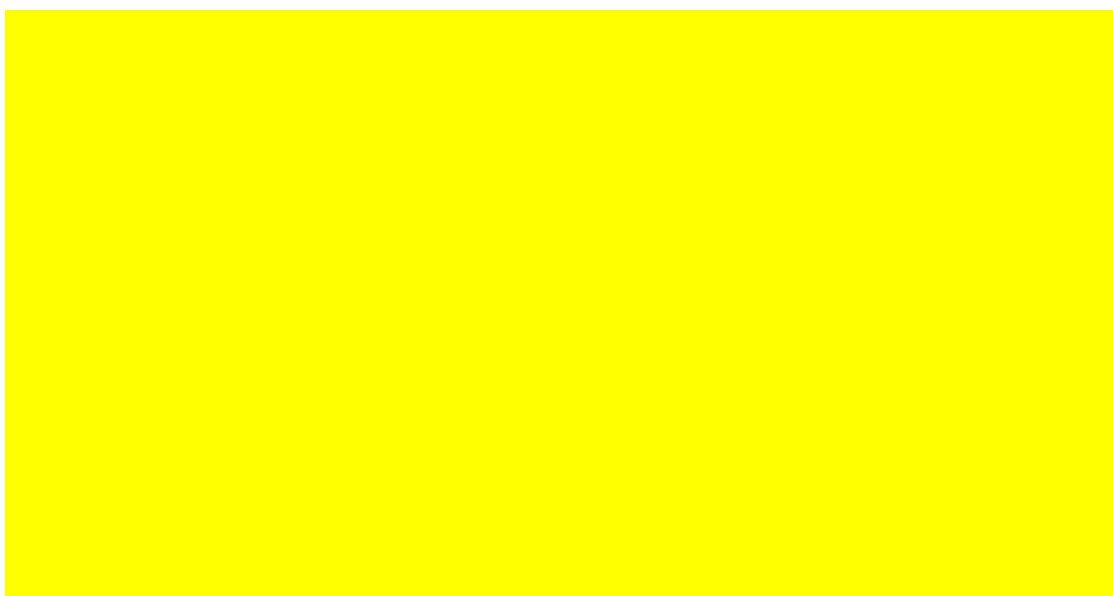


Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.1.2, a wyniki w rozdz. 3.2.1 oraz w uzupełnieniu analiz.

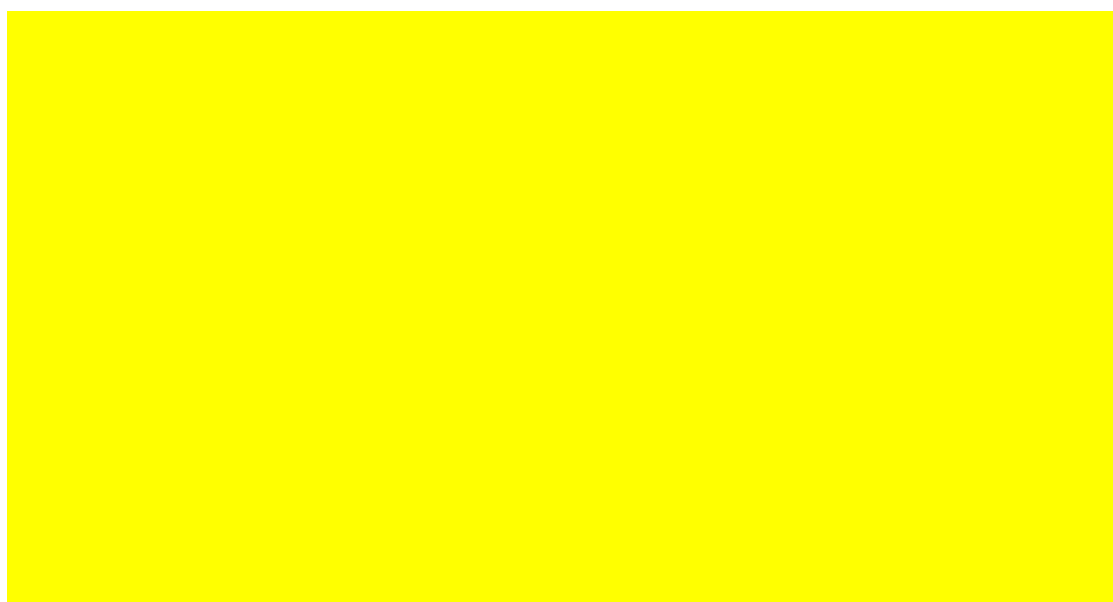
#### Analiza probabilistyczna

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono symulację dla 1000 powtórzeń, w której wybrane parametry wejściowe (dot. skuteczności leczenia, użyteczności stanów zdrowia oraz kosztów) zostały wylosowane z określonych rozkładów. W przypadku braku informacji o zakresie zmienności danego parametru przyjęto błąd standardowy na poziomie 20% wartości średniej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [redacted] prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wynosi [redacted], zaś [redacted].



**Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS**



**Rysunek 6. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.13, a wyniki w rozdz. 3.2.2.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont analizy (36,9-letni). W ramach analizy wrażliwości przetestowano ponadto horyzonty [REDAKTOWANE]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wykorzystano dane z badania KEYNOTE-671 oraz danych literaturowych. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie przedziałów ufności dla uwzględnionych danych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W modelu [REDAKTOWANE]

co uniemożliwia weryfikację wyników.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE):

- Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji długoterminowego przeżycia bez zdarzeń w obu ramionach leczenia biorąc pod uwagę dane kliniczne z dostępnego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-671. Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Uwzględniając możliwą niepewność ekstrapolacji przeanalizowano wiele scenariuszy dotyczących parametrów rozkładów, w tym scenariusze wykorzystujące alternatywne rozkłady parametryczne, alternatywne założenia dotyczące trwałości efektu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego lub założenie braku wyleczenia wśród pacjentów osiągających długoterminowe przeżycie bez zdarzeń.
- Wyniki badania KEYNOTE-671 nie mogły zostać bezpośrednio wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństw przejść od stanu miejscowej wznowy (LR/P) i przerzutów odległych (DM) ze względu na zakończenie obserwacji kontrolnej, zgodnie z protokołem badania, po wykryciu pierwszej wznowy lub choroby przerzutowej, co uniemożliwiło prawidłową ocenę prawdopodobieństwa przejścia poczynając

od stanów LR/P i DM. W scenariuszu podstawowym, aby zniwelować wpływ tego ograniczenia, zaimplementowano kalibrację współczynników dla przejść z LR/P do DM, z LR/P do zgonu i z DM do zgonu na podstawie danych klinicznych OS z badania KEYNOTE-671. Przed kalibracją współczynników wszystkie prawdopodobieństwa przejść po nawrocie zostały oszacowane wyłącznie poprzez wykorzystanie dodatkowych źródeł danych klinicznych tj. w tym przypadku danych z rejestru SEER-Medicare i innych badań klinicznych oraz konieczne było założenie, że terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa nie będzie miała trwałych korzyści klinicznych po kolejnych nawrotach. Natomiast zgodnie z wynikami OS badania KEYNOTE-671 ramię z pembrolizumabem wykazało statystycznie istotną korzyść w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (HR: 0,72; 95% CI: 0,56-0,93; mediana OS: nieosiągnięta w porównaniu z 52,4 miesiąca).

- Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia (w stanach choroby przerzutowej). Nie odnaleziono ogólnopolskich źródeł danych pozwalających jednoznacznie określić rozkład stosowanej chemioterapii w ramach kolejnych linii leczenia, dlatego też w celu pozyskania takich danych poproszono o opinie ekspertów klinicznych. Na tej podstawie oszacowano udziały procentowe poszczególnych rodzajów terapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Wydaje się zatem, że przeprowadzone na tej podstawie oszacowanie kosztów będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki w Polsce.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W piśmie Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że do oceny prawdopodobieństw przejść ze stanów LR/P -> DM i LR/P -> zgonu wykorzystano dane z rejestru SEER-Medicare z lat 2007-2019 oraz współczynniki kalibracji zaimplementowane celem uwzględnienia wpływu leczenia okołoperacyjnego na korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. Jednocześnie, biorąc pod uwagę rozwój terapii raka płuc i zwiększenie dostępności nowych leków uwzględnione wyniki z bazy SEER-Medicare mogą nie obrazować obecnej sytuacji klinicznej, wpływając na niedoszacowanie efektów zdrowotnych w ramieniu CHEM neoadjuwantowej. W odpowiedzi wnioskodawca zaznaczył, że biorąc pod uwagę rozwój terapii raka płuca w ostatnich latach, uwzględnienie w oszacowaniach prawdopodobieństwa przejść w oparciu o dane z rejestru SEER-Medicare z lat 2007-2019 można uznać za pewne ograniczenie modelu. Biorąc pod uwagę jednak brak takich danych z badania KEYNOTE-671 oraz stosunkowo precyzyjne dane w rejestrze zdecydowano się uwzględnić je w oszacowaniach parametrów rozkładu wykładniczego. (...) Warto przy tym zaznaczyć, że rozwój terapii raka płuca w większym stopniu dotyczy immunoterapii, natomiast skuteczność substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii nie zmieniła się w aż takim stopniu.

Należy zwrócić uwagę na to, że dane z rejestru SEER-Medicare pochodzą z lat 2007-2019, co może wiązać się z faktem, iż dane pochodzące z początku okresu obserwacji mogą nie odpowiadać standardom współczesnej praktyki klinicznej.

Ponadto należy podkreślić różnice między amerykańskim i polskim systemem ochrony zdrowia, co może wpływać na profil pacjentów uwzględnionych w bazie danych. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące niewielkiej grupy pacjentów (n=221). Istnieją również różnice w specyfice badań klinicznych oraz rejestrów rzeczywistej praktyki co wpływa na ich heterogeniczność metodologiczną.

- W analizie podstawowej uwzględniono jedynie schematy chemioterapii neoadjuwantowej stosowane w badaniu KEYNOTE-671 (oparte na cisplatynie plus gemcytabina/pemetreksed), natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono wszystkie schematy zalecane w wytycznych klinicznych i spotykane w rzeczywistej praktyce klinicznej (oparte na cisplatynie (+pemetreksed/ gemcytabina/ docetaksel/ winorelbina/ etopozyd) i karboplatynie (+paklitaksel)). W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych poproszono o przetestowanie wariantu analizy uwzględniającego koszty rzeczywistych schematów chemioterapii neoadjuwantowej. Przedstawiony w odpowiedzi scenariusz wpłynął [REDACTED].

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.15.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca odnalazł publikację Tian 2023, w której oceniano efektywność kosztową zastosowania PEM w skojarzeniu z ChT neoadjuwantową w porównaniu z ChT neoadjuwantową w leczeniu NDRP. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie PEM jest związane z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (1,22 QALY) oraz

wyższymi kosztami (\$ 114 753/QALY), wartość ICUR oszacowano na \$ 94 222/QALY (przy WTP wynoszącym \$ 150 000/QALY). Wnioskodawca wskazuje, że uzyskanie niższego efektu zdrowotnego w porównaniu do niniejszej analizy może być związane z krótszym horyzontem analizy, a wysokie koszty z wyceny kosztów leków i terapii w amerykańskiej praktyce klinicznej. Wyniki analizy Tian 2023 są spójne z wynikami analizy wnioskodawcy.

### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że walidację zewnętrzną przeprowadzono *na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne*.

W publikacji Tian 2023 wykorzystano model Markova. Uwzględniono 3% dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych. Przyjęto 10-letni horyzont czasowy, przyjmując, że po 10 latach efekty obu terapii będą takie same od chwili rozpoczęcia terapii. Wnioskodawca wskazuje, że nie jest to właściwe podejście, gdyż należy wziąć pod uwagę, że *wcześniejsze efekty leczenia mają wpływ na całe życie pacjenta. W modelu przyjmujemy średni wiek w populacji, a przy tak niskim horyzoncie pacjent w młodszym wieku nie miałby szansy uzyskać relatywnie dużego efektu w postaci przedłużenia życia, bo de facto skończyłoby się modelowanie*.

Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.15.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała nieprawidłowości w działaniu [REDAKTOWANE], co uniemożliwiło weryfikację wyników. Nie odnaleziono błędów w działaniu arkuszy zawierających wyniki analizy podstawowej oraz danych wejściowych do modelu, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji ALK i ROS1*.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (36,9 lat). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wynik z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariantcie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] PLN/QALY, natomiast w wariantcie bez RSS 128 221 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności.

Największy wpływ na wyniki analizy mają scenariusze zakładające [REDAKTOWANE]

Do ograniczeń analizy należą konieczność wykorzystania danych pochodzących z amerykańskiej bazy danych SEER-Medicare (2007-2019), które mogą nie odpowiadać aktualnej sytuacji klinicznej w Polsce i ograniczone polskie dane (brak danych dotyczących częstości stosowania określonych schematów leczenia, powodująca konieczność posiłkowania się [REDAKTOWANE]), konieczność złożonego modelowania na podstawie danych pochodzących z różnych baz danych i badań klinicznych oraz konieczność ekstrapolacji długoterminowego przeżycia.

## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (wg 8. wersji klasyfikacji TNM), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK i ROS1, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z wynikami analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ze względu na brak dopłat świadczeniobiorców.

##### Horyzont czasowy analizy

W AWB wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2025-2026.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym lek Keytruda (pembrolizumab) nie jest refundowany, a pacjenci z populacji docelowej są leczeni schematami chemioterapii neoadjuwantowej.

##### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że lek Keytruda (pembrolizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

##### Warianty analizy

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. W odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą zmianę udziału poszczególnych parametrów.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja docelowa

##### Zachorowania na raka płuca w Polsce

Do oszacowań liczebności chorych na raka płuca w Polsce wykorzystano dane empiryczne KRN z lat 2000-2019, które posłużyły do prognozowania liczby pacjentów na lata 2020-2026. Nie uwzględniono danych za 2020 i 2021 r., ze względu na ogłoszenie stanu epidemicznego w 2020 r.

##### Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Udział pacjentów z NDRP przyjęto na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, zawartych w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016.

Pacjenci w poszczególnych stopniach zaawansowania

Udział pacjentów z poszczególnymi stopniami zaawansowania klinicznego NDRP przyjęto na podstawie publikacji Zbytńskiego 2023. Publikacja zawiera informacje z bazy danych Polskiej Grupy Badawczej Raka Płuca (PLCSG).

Pacjenci kwalifikujący się do przeprowadzenia operacji

Odsetek pacjentów, u których nowotwór jest resekcyjny i operacyjny przyjęto na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych: [REDACTED]

[REDACTED] Ankieta została przeprowadzona 25 kwietnia 2024 r.

Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR

Częstość testowania w kierunku mutacji EGFR ustalono na podstawie danych opublikowanych w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” (Raport Diagnostyka 2023), które określały dane dotyczące liczby wykonywanych badań genetycznych w związku z rakiem płuca C34.

Częstość braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1

Odsetek pacjentów, u których nie występują mutacje genu EGFR lub rearanżacje genu ALK przyjęto za publikacją Melosky 2022.

Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1 oraz przeciwwskazania do immunoterapii

Stopień sprawności wg skali ECOG 0-1 ustalono na podstawie badania Mojsak 2023, obejmującego pacjentów przyjętych do II Kliniki Chorób Płuc Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z rozpoznaniem guza płuca (ICD-10: D38) w czasie 12 miesięcy przed epidemią COVID-19 i 12 miesięcy po wybuchu epidemii.

Podział rynku

W scenariuszu nowym, podział rynku pacjentów z resekcyjnym NDRP, którzy otrzymają leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem przyjęto na podstawie danych NFZ (od maja do grudnia 2018 r.) dotyczących przejęcia rynku przez pembrolizumab po objęciu refundacją leku Keytruda we wskazaniu: leczenie NDRP pembrolizumabem (ICD-10: C34) na podstawie złożonego wniosku w 2017 r.

Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej oraz populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 39. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (źródło: AWB wnioskodawcy)**

[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]	[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]

W przypadku scenariusza maksymalnego uwzględniono odsetek pacjentów z NDRP wynoszący 85%, który stanowił najwyższy odsetek najczęściej występujący w wybranych źródłach (KRN 2019 – 83%, American Cancer Society – 87%, Szczekliak 2023 – 80-85%, AWB dla niwolumabu – 85,2% oraz ipilimumabu 80-85%).

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty operacji;
- koszty radioterapii;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Za koszty nieróżniące uznano koszt kwalifikacji do programu lekowego. Opis danych dot. uwzględnionych kosztów znajduje się w AE, rozdz. 5.1.2.

Założenia dotyczące kosztów medycznych pozostają zgodne w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet. Wyjątek stanowi uwzględnienie rozkładu określonych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym na podstawie opinii ekspertów.

Dane dotyczące schematów chemioterapii uwzględnionych w AWB przedstawiono poniżej.

**Tabela 40. Koszty za mg i udziały substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii neo- i adjuwantowej** [AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.1.3]

Schemat chemioterapii	Substancja czynna	Dawkowanie*	% pacjentów otrzymujących lek	Tygodniowy wskaźnik przerwania leczenia**	Koszt NFZ za mg [PLN]***		
cisplatyna + pemetreksed (NSQ)	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,028	0,4904		
	Pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,028	0,4177		
cisplatyna + gemcytabina (SQ)	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,029	0,4904		
	Gemcytabina	1250 mg/m <sup>2</sup> IV w dniach 1 i 8 co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,029	0,0480		
cisplatyna + docetaksel (SQ)	Cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,046	0,4904		
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,00%	0,046	0,8233		
cisplatyna + winorelbina	Cisplatyna	100 mg/m <sup>2</sup> IV co 4 tygodnie do 4 cykli	100,0%	0,059	0,4904		
	Winorelbina	30 mg/m <sup>2</sup> IV co tydzień do 16 cykli	100,0%	0,058	2,7074		
cisplatyna + etopozyd	Cisplatyna	100 mg/m <sup>2</sup> IV co 4 tygodnie do 4 cykli	100,0%	0,010	0,4904		
	Etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup> IV w dniach 1-3 co 4 tygodnie do 4 cykli	100,0%	0,010	0,1525		
karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,0%	0,013	0,2142		
	Paklitaksel	200 mg/m <sup>2</sup> IV co 3 tygodnie do 4 cykli	100,0%	0,013	0,3522		

Skróty: AdjChT – chemioterapia adjuwantowa; NeoAdjChT – chemioterapia neoadjuwantowa

\* w przypadku wszystkich schematów chemioterapii, maksymalny czas leczenia oparto na maksymalnej liczbie cykli leczenia zalecanych dla danego schematu zgodnie z wytycznymi NCCN;

\*\* tygodniowe wskaźniki przerwania leczenia zostały obliczone tak, aby odpowiadały statystykom czasu leczenia z cytowanych publikacji z badań, przy założeniu stałego ryzyka;

\*\*\* na podstawie DGL 2024.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w wariacie najbardziej prawdopodobnym wynosi [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6 431	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia finansowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted]. W wariacie bez RSS wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowano na poziomie ok. 109,55 mln zł w I roku oraz 193,97 mln zł w II roku refundacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz najbardziej prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszty pembrolizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia neoadjuwantowa*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszty pembrolizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia neoadjuwantowa*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
W tym koszty pembrolizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia neoadjuwantowa*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	109,55	193,97	[redacted]	[redacted]

\*Koszty obejmują: koszty leków i koszty podania; koszty operacji i radioterapii; koszty leczenia przerzutów miejscowych; koszty leczenia przerzutów odległych; koszty monitorowania; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dla scenariusza minimalnego, dodatkowe koszty dla budżetu wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda w analizowanym wskazaniu wyniosą kolejno [redacted]. Dla scenariusza maksymalnego nastąpi wzrost wydatków kolejno [redacted].

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. 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?	TAK/?	Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym dane literaturowe (polskie i zagraniczne) oraz opinie polskich ekspertów klinicznych. Dodatkowo założenie o przejęciu rynku chemioterapii neoadjuwantowej przez wnioskowaną interwencję oparto o prognozę marketingową wnioskodawcy. Niemniej wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy jest zbliżona do populacji oszacowanej na podstawie danych wskazanych przez Konsultanta Krajowego prof. Macieja Krzakowskiego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały oparte na podstawie danych NFZ, przedstawiających przejęcie rynku przez pembrolizumab po objęciu refundacją leku Keytruda w leczeniu NDRP w 2018 r.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych dotyczących sprzedaży leku Keytruda nie można jednoznacznie stwierdzić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań wariantu najbardziej prawdopodobnego AWB wnioskodawcy. Nie pokrywa natomiast zużycia oszacowanego w ramach analizy z uwzględnieniem wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdział 4 AWB wnioskodawcy)

- *Ograniczeniem analizy jest niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach szacowania populacji docelowej. Szacunki dotyczące liczby zachorowań na raka płuca w Polsce oraz odsetka pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca opierały się na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Na podstawie wyznaczonego trendu liniowego prognozowano liczbę pacjentów na lata 2020-2026. Chociaż KRN dostarcza dane za lata 2020 i 2021, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Dane KRN wskazują na spadek liczby*

zachorowań na raka płuca w 2020 roku (19 110 przypadków w porównaniu do 22 739 w 2019 roku) oraz niewielki wzrost w 2021 roku (20 572 przypadki). Najnowsze prognozy sugerują, że liczba zachorowań na nowotwory będzie rosła, a rak płuca stanie się drugim najczęściej występującym nowotworem zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. W związku z tym trend liniowy wyznaczono od 2020 roku.

- Parametrami cechującymi się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej jest częstość testowania w kierunku mutacji EGFR/ALK/ROS1. Na podstawie wcześniejszych analiz (BIA oraz AWA) dotyczących podobnego wskazania (immunoterapia pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca) przyjęto, że nie wszyscy pacjenci z rakiem płuca są testowani pod kątem mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1. W niniejszej analizie powołano się na najnowsze dostępne dane odnalezione dla populacji polskiej. Dane te dotyczące liczby wykonanych badań genetycznych w związku z rakiem płuca C34, które opublikowane zostały w 2023 roku w raporcie „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów”. Zgodnie z zaprezentowanymi danymi, w 2021 roku, spośród 21 681 przypadków zachorowań na raka płuca, badania molekularne wykonano u 6 708 chorych (30,9%).
- Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1. Odnalezione informacje pochodziły z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co wiąże się z ryzykiem mniejszej adekwatności danych względem populacji pacjentów z Polski. Odsetek pacjentów, u których nie występują mutacje genu EGFR lub rearanżacje genu ALK przyjęto za publikacją Melosky 2022. Publikacja ta opisuje wyniki metaanalizy przeprowadzonej w celu zapewnienia ogólnoświatowego przeglądu danych dotyczących częstości występowania mutacji i submutacji genu EGFR (w szczególności delekcji eksonu 19, substytucji L858R eksonu 21 i innych) oraz zidentyfikowania ważnych zmiennych towarzyszących, które wpływają na status mutacji EGFR u pacjentów z zaawansowanym NDRP. Ostateczny ogólny model mutacji EGFR oszacował częstość ich występowania w Europie.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem analizy jest również niepewność związana z przyjętym w obliczeniach poziomem przejścia rynku chemioterapii neoadjuwantowej przez ocenianą interwencję [redacted].  
[redacted] W prognozie wnioskodawcy powołano się na dane NFZ (od maja do grudnia 2018 roku) dotyczące przejścia rynku chemioterapii przez pembrolizumab po objęciu refundacją leku Keytruda w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. W rzeczywistości odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie PEM w ocenianym wskazaniu może być odmienny od prognozowanego. Dodatkowo należy zaznaczyć, że nie przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

- udziały poszczególnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej przyjęte na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-671, [redacted] (scenariuszu A)<sup>6</sup>;
- oszacowania dla 5-letniego horyzontu czasowego (scenariusz B);
- równy udział poszczególnych schematów dawkowania PEM (udział dawkowania 200 mg co 3 tygodnie, jak i 400 mg co 6 tygodni równo rozłożony w populacji, po 50% każdy)<sup>7</sup>.

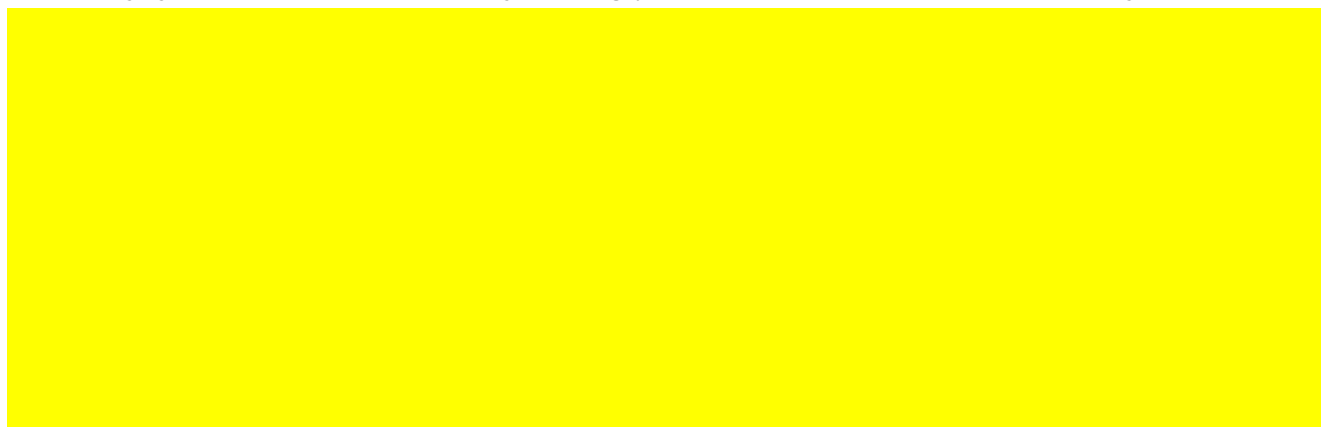
W scenariuszu A, wykazano, że zmiana częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu wczesnego raka płuca spowoduje wzrost szacunkowych wydatków o ok. 5,1% w I roku oraz ok. 4,2% w II roku w wariancie z RSS.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca testował scenariusz zakładający równy udział poszczególnych schematów dawkowania PEM (po 50% każdy). Przyjęty scenariusz [redacted]

Prognozowane dodatkowe obciążenie budżetowe w horyzoncie 5 lat z perspektywy NFZ w wariancie podstawowym z RSS przedstawiono na rycinie poniżej.

<sup>6</sup> W scenariuszu podstawowym, udziały poszczególnych schematów chemioterapii oszacowano na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych [redacted]

<sup>7</sup> Scenariusz uwzględniony przez wnioskodawcę w ramach odp. na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych

**Rycina 1. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 5 lat z perspektywy NFZ w wariacie podstawowym z uwzględnieniem RSS (źródło: AWB wnioskodawcy)****6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

**6.4. Komentarz Agencji**

Celem analizy wpływu na budżet było „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produktu Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (wg 8. wersji klasyfikacji TNM), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK i ROS1, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Prognozowana populacja pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią medyczną wynosi w scenariuszu nowym [redacted], horyzont czasowy obejmuje lata 2025-2026.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariacie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted]. W przypadku wariantu bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted]. Dla scenariusza minimalnego, dodatkowe koszty dla budżetu wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda w analizowanym wskazaniu wyniosą kolejno [redacted]. Dla scenariusza maksymalnego nastąpi wzrost wydatków kolejno [redacted].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano m.in. scenariusz uwzględniający alternatywne wartości udziałów schematów chemioterapii neoadjuwantowej [redacted] wykazując wzrost wydatków płatnika [redacted]. Względem scenariusza podstawowego będzie to stanowiło wzrost wydatków o ok. 5,1% w I roku o ok. 4,2% w II roku w wariacie uwzględniającym RSS.

W przypadku przyjęcia scenariusza zakładającego równy udział poszczególnych schematów dawkowania PEM w populacji względem scenariusza istniejącego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted].

Ograniczenie analizy stanowi niepewność związana z liczebnością populacji docelowej, którą oszacowano kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym dane literaturowe (zagraniczne i polskie) oraz dane uzyskane

od polskich ekspertów klinicznych. Jako podstawowe aspekty wpływające na niepewność oszacowania należy wskazać:

- Niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach oszacowania populacji docelowej.
- Niepewność związana z oszacowaniem populacji, u której wykonuje się testowanie w kierunku mutacji EGFR/ALK/ROS1
- Niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1. Odnaleziono informacje pochodzące z przeglądu piśmiennictwa, głównie światowego, co może nie odpowiadać populacji pacjentów z Polski.

Ponadto, od lipca 2024 roku, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” wprowadzono finansowanie terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, co może mieć wpływ na strukturę rynku leków stosowanych w programie lekowym B.6, w tym na udział pembrolizumabu.

W związku, z powyższym należy wskazać na niepewność dotyczącą przyszłych udziałów poszczególnych terapii stosowanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Opinie eksperckie

W przekazanych opiniach ekspertów klinicznych dr Emilia Filipczyk-Cisarż nie zgłasza uwag do proponowanego projektu programu lekowego, zaś prof. Maciej Krzakowski uważa, że kryteria dla kwalifikowania chorych do leczenia przedoperacyjnego powinny być identyczne wobec stosowanych w programie B.6. dla przedoperacyjnej immunochemioterapii z udziałem niwolumabu.

W tabeli poniżej przedstawiono różnice między proponowanymi kryteriami kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem i obowiązującymi kryteriami kwalifikacji do leczenia niwolumabem w leczeniu neoadjuwantowym w ramach programu lekowego B.6.

**Tabela 44. Porównanie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego dla pembrolizumab i niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym (pogubione zapisy stanowią różnice)**

1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym:	1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);</li> <li>2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego;</li> <li><b>4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca;</b></li> <li>5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;</li> <li>6) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL;</li> <li>9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li><b>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</b></li> <li>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL;</li> <li>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji);</li> <li><b>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 1\%</math> potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</b></li> <li>4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>5) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;</li> <li><b>8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej;</b></li> <li>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;</li> <li><b>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;</b></li> <li>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;</li> <li>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>

### Uwagi analityków Agencji

Odnosząc się do kryteriów wyłączenia pacjentów w projekcie programu nie zaproponowano odrębnych zapisów dla pembrolizumabu stosowanego okołoperacyjnie. Należy zauważyć, że do terapii pembrolizumabem mieliby kwalifikować się pacjenci z ECOG w zakresie 0-1, tymczasem jednym z istniejących w programie kryteriów wyłączenia z programu dla wszystkich terapii jest „6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG”. Brak jest tym samym informacji czy u pacjentów w stanie ECOG 2 terapia powinna być kontynuowana, czy przerwana.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.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 16.01.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pembrolizumab, Keytruda, lung.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2024a, G-BA 2024) i dwie rekomendacje negatywne (HAS 2024, SMC 2024). Ponadto odnaleziono informację o odstąpieniu od oceny przez AWTTTC (Walia) ze względu na wydaną opinię NICE 2024 oraz informacje o trwających ocenach w NCPE (Irlandia) i CDA (Kanada).

W rekomendacjach pozytywnych (NICE, G-BA) zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do samej chemioterapii. W rekomendacji negatywnej SMC wskazano na brak efektywności kosztowej, natomiast HAS odmówił wydania zgody na wcześniejszy dostęp do terapii ze względu na brak innowacyjności i dostępność alternatywnych metod leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab) w ocenianym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024a	leczenie neoadjuwantowe z chemioterapią opartą na platynie, a następnie kontynuowany samodzielnie jako leczenie adjuwantowe, w przypadku resekcyjnej niedrobnokomórkowej postaci raka płuca (NSCLC) z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych	Rekomendacja: <b>pozytywna (pod warunkiem wywiązania się z umowy handlowej)</b> Uzasadnienie: W badaniu wykazano, że stosowanie PEM zapobiega zdarzeniom, które mogłyby uniemożliwić przeprowadzenie operacji oraz nawrotowi choroby po operacji. Ponadto wykazano dłuższe przeżycie pacjentów w grupie stosującej PEM. W porównaniu pośrednim wykazano prawdopodobieństwo większej od niwolumabu skuteczności w zapobieganiu nawrotom po operacji. Oszacowana efektywność kosztowa mieści się w zakresie akceptowanym przez NICE.
SMC 2024	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, następnie kontynuowane jako monoterapia jako leczenie adjuwantowej w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu	Rekomendacja: <b>negatywna</b> Uzasadnienie: W badaniu klinicznym wykazano wyższość PEM w skojarzeniu z ChT względem samej ChT, jednak przedstawiona analiza ekonomiczna nie uzyskała akceptacji SMC. Nie przedstawiono wyników ze względu na tajemnice handlową, wskazano jednak, że koszt stosowania PEM jest wyższy niż komparatorów i wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>G-BA 2024</b>	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, następnie kontynuowane jako monoterapia jako leczenie adjuwantowej w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu u dorosłych pacjentów	<p>Rekomendacja: <b>pozytywna</b></p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Jako komparatory wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>: neoadjuwantowo niwolumab w skojarzeniu z ChT i adjuwantowo BSC – nie wykazano wyższości wnioskowanej terapii;</li> <li>- u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>&lt; 1\%</math>: neoadjuwantowo ChT i adjuwantowo BSC – nie wykazano wyższości wnioskowanej terapii.</li> </ul>
<b>HAS 2024</b>	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane po operacji jako monoterapia jako leczenie adjuwantowe w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu	<p>Rekomendacja: <b>negatywna dla wniosku o wcześniejszy dostęp</b></p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>ANSM stwierdziła, że skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w przedmiotowym wskazaniu są wysoce prawdopodobne.</p> <p>Komisja Przejrzystości uznała, że są dostępne odpowiednie metody leczenia (ChT neoadjuwantowa i adjuwantowa, immunoterapia adjuwantowa), lek nie jest uważany za innowacyjny, a leczenie może zostać odroczone w miarę dostępności odpowiednich metod leczenia.</p>

Skróty: ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Belgia	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Bułgaria	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Cypr	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Dania	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Irlandia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Łotwa	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Malta	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Niemcy	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Norwegia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Refundowany, 100%	Bez ograniczeń	
Węgry	Nier refundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nier refundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu neoadiuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adiuwantowym nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych jest finansowany w siedmiu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji wynosi 100% i nie jest ograniczony dodatkowymi warunkami.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.2469.2024.20.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.01.2024 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto:

- Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.11.2024 r., znak OT.423.1.61.2024.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosowanych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.12.2024 r.

### Problem zdrowotny

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

Pierwotne nowotwory płuca dzieli się ze względu na postać morfologiczną warunkującą cechy kliniczne, przebieg oraz sposób postępowania terapeutycznego:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) – stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowi około 15% wszystkich rozpoznań raka płuca
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Główne podtypy NDRP to gruczolakorak, rak płaskonabłkowy i rak wielkokomórkowy. Te różne odmiany, które mają swój początek w różnych rodzajach komórek płucnych są klasyfikowane razem jako niedrobnokomórkowy rak płuca, ponieważ ich terapia i prognozy często wykazują podobne cechy.

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat.

Rak płuca jest uznawany jako jeden z najgorzej rokujących wśród wszystkich nowotworów. Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania nowotworu, a w zaawansowanym stopniu choroby – od stanu sprawności i stopnia utraty masy ciała pacjenta w okresie poprzedzającym rozpoznaniem. W Polsce, około 14,5% chorych na raka płuca oraz 10-15% chorych, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca przeżywa 5 lat od rozpoznania. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko ~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

### Alternatywne technologie medyczne

Wybór chemioterapii neoadjuwantowej jako komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Na zastosowanie chemioterapii w ocenianej populacji wskazują wytyczne kliniczne w tym wytyczne polskie (PTOK 2022) i zagraniczne (NCCN 2024). Chemioterapia została wskazana także w ramach aktualnie stosowanych technologii w przesłanych do Agencji opiniach eksperckich.

Jednocześnie nie uwzględniono jako komparatora niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym dostępnego w ramach programu B.6.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do badania KEYNOTE-671 włączono 797 pacjentów z resekcyjnym NDRP w stopniu II, IIIA lub IIIB (N2). Zostali oni losowo przydzieleni do ramienia pembrolizumabu (n=397) lub placebo (n=400).

W grupie PEM zastosowano leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (4 cykle), a następnie zabieg chirurgiczny i adjuwantowe leczenie pembrolizumabem (do 13 cykli) a w grupie PLC

neoadjuwantowe placebo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie po przebytej operacji, uzupełniające placebo (grupa kontrolna). Wszyscy pacjenci otrzymali neoadjuwantową chemioterapię opartą na cisplatinie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były przeżycia całkowite (OS) oraz oceniane przez badacza przeżycie wolne od zdarzeń (ang. EFS, event-free survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) oraz wskaźnik dużej odpowiedzi patologicznej (mPR), na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia.

W przypadku przeżycia całkowitego (OS) mediana nie została osiągnięta w grupie leczonych pembrolizumabem a w grupie pacjentów przyjmujących placebo wyniosła 52,4 mies. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o około 28% w przypadku zastosowania PEM w porównaniu z placebo po 36,6 mies. obserwacji (HR=0,72; 95% CI:0,56-0,93; p=0,00517). Wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3% w grupie PEM w porównaniu z 64,0% w grupie kontrolnej.

Wykazano również IS wydłużenie EFS w grupie leczonej PEM w porównaniu do grupy kontrolnej po 36,6 mies. obserwacji (HR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,72). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia podczas drugiej analizy okresowej wynosiła 47,2 miesiąca (95% CI: 32,9; nieosiągnięta) w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab i 18,3 miesiąca (95% CI: 14,8; 22,1) w grupie przyjmującej placebo.

IS przewagę ocenianej interwencji względem grupy kontrolnej odnotowano również w zakresie pCR oraz mPR (ocena w ramach pierwszej analizy okresowej).

Jako ograniczenia badania KEYNOTE-671 można wskazać brak pełnej dojrzałości danych OS oraz brak zastosowania schematów chemioterapii z wykorzystaniem karboplatyny.

Należy również zaznaczyć, iż AKL opiera się na wynikach jednego badania RCT. Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Niemniej, decyzja o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w Europie w leczeniu okołoperacyjnym raka płuca została wydana stosunkowo niedawno tj. 25.03.2024 roku.

Brak jest również badań porównujących zastosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia okołoperacyjnego z niwolumabem w leczeniu neoadjuwantowym.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (data graniczna zbierania danych: 10 lipca 2023 roku; mediana czasu obserwacji: 36,6 miesiąca) nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia jakichkolwiek AE związanych z leczeniem, ciężkich AE związanych z leczeniem, AE prowadzących do zgonu. Znamienne częściej w grupie PEM raportowano AE prowadzące do przerwania leczenia, AE związane z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia. Ponadto, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją wystąpiły IS częściej u pacjentów stosujących pembrolizumab niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia te miały 3. lub wyższy stopień nasilenia u 26 (7%) pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 6 (2%) pacjentów otrzymujących placebo. Jeden (<1%) pacjent w grupie otrzymującej pembrolizumab zmarł z powodu zapalenia płuc (rejestrowanego jako choroba płuc o podłożu immunologicznym).

Profil bezpieczeństwa okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowego pembrolizumabu podawanego po zabiegu chirurgicznym był zgodny z dotychczas raportowanym profilem bezpieczeństwa dla PEM.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji ALK i ROS1.*

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (36,9 lat). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła ████████ PLN/QALY, natomiast w wariancie bez RSS 128 221 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności.

Do ograniczeń analizy należą konieczność wykorzystania danych pochodzących z amerykańskiej bazy danych SEER-Medicare (2007-2019), które mogą nie odpowiadać aktualnej sytuacji klinicznej w Polsce i ograniczone polskie dane (brak danych dotyczących częstości stosowania określonych schematów leczenia, powodująca konieczność posiłkowania się [redacted]), konieczność złożonego modelowania na podstawie danych pochodzących z różnych baz danych i badań klinicznych oraz konieczność ekstrapolacji długoterminowego przeżycia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted]. W przypadku wariantu bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted]. Dla scenariusza minimalnego, dodatkowe koszty dla budżetu wynikające z wprowadzenia finansowania leku Keytruda w analizowanym wskazaniu wyniosą kolejno [redacted]. Dla scenariusza maksymalnego nastąpi wzrost wydatków kolejno [redacted].

Do ograniczeń należy niewystarczająca ilość danych na niektórych etapach oszacowania populacji docelowej, niepewność związana z oszacowaniem populacji, u której wykonuje się testowanie w kierunku mutacji EGFR/ALK/ROS1 oraz niepewność związana z danymi dotyczącymi częstości braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1.

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

Profesor Maciej Krzakowski wskazał, że kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego powinny być analogiczne do obowiązujących dla niwolumabu. Dr Emilia Filipczyk-Cisarż nie zgłosiła uwag.

Odnosząc się do kryteriów wyłączenia pacjentów w projekcie programu nie zaproponowano odrębnych zapisów dla pembrolizumabu stosowanego okołoperacyjnie. Należy zauważyć, że do terapii pembrolizumabem mieliby kwalifikować się pacjenci z ECOG w zakresie 0-1, tymczasem jednym z istniejących w programie kryteriów wyłączenia z programu dla wszystkich terapii jest „6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG”. Brak jest tym samym informacji czy u pacjentów w stanie ECOG 2 terapia powinna być kontynuowana, czy przerwana.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2024, G-BA 2024) i dwie rekomendacje negatywne (HAS 2024, SMC 2024). Ponadto odnaleziono informację o odstąpieniu od oceny przez AWTC (Walia) ze względu na wydaną opinię NICE 2024 oraz informacje o trwających ocenach w NCPE (Irlandia) i CDA (Kanada).

W rekomendacjach pozytywnych (NICE, G-BA) zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do samej chemioterapii. W rekomendacji negatywnej SMC wskazano na brak efektywności kosztowej, natomiast HAS odmówił wydania zgody na wcześniejszy dostęp do terapii.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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

**Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>1. Zgodnie z aktualną i proponowaną treścią programu lekowego B.6., w ramach terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca finansowana jest immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu (refundacja od 1.07.2024 r.). Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do powyższej terapii oraz do leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem, niwolumab w terapii neoadjuwantowej stanowi komparator dla wnioskowanej technologii (u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>). Niwolumab w terapii neoadjuwantowej obok pembrolizumabu w terapii okołoperacyjnej stanowi opcję zalecaną przez wytyczne kliniczne (NCCN 2024). Stanowił on również podstawowy komparator w ocenach NICE i G-BA.</p> <p>Należy zauważyć, że datę złożenia wniosku stanowi 28.06.2024 r. niemniej ostatnią aktualizację analiz przeprowadzono w lipcu 2024 r.</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i sytuację refundacyjną w Polsce wskazujące na możliwość zastosowania schematów: neoCRT (chemoradioterapia) + operacja <math>\pm</math> adjCT; operacja; operacja + adjCT + atezolizumab u wybranych pacjentów należących do ocenianej populacji (w zależności od typu histologicznego, umiejscowienia guza, stanu pacjenta etc.) powyższe technologie również powinny zostać uwzględnione w niniejszej analizie.</p> <p>(...)</p>	?	<p>Analitycy wyjaśnienia wyboru, niemniej stanowią komparator w wskazanym</p> <p>przyjmują dotyczące komparatorów, pozostają na stanowisku, że niwolumab właściwy w ocenianym</p>

## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chen 2024	Chen K, Wang X, Yue R, et. Al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in perioperative patients with non-small cell lung cancer: a network meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. <i>Front. Immunol.</i> 15:1432813. doi: 10.3389/fimmu.2024.1432813. 2024
Deboever 2023	Deboever N, Zhang J. The opportunities and challenges of perioperative therapy of localized non-small cell lung cancer-thoughts from the KEYNOTE-671 trial. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2023 Nov 30;12(11):2347-2352.
Fernando 2018	Fernando HC, Yang J, Ferraro GL et al. Randomized, double-blind phase 3 study evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pem-brolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. <i>Journal of clinical oncology</i> 2018 Vol. 36 Issue 15
Garassino 2024	Garasino MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of peri-operative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Jour-nal of Clinical Oncology</i> , volume 42, number 16_suppl.
Garassino 2024a	Garasino MC, Wakelee HA, Spicer J i wsp. Health-related quality of life HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of peri-operative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>ASCO</i> , abstract 8012, May 2024
Ruck 2024	Ruck JM, Broderick SR. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab for the Treat-ment of Early-Stage Resectable Non-small Cell Lung Cancer An Editorial Regarding the Interim Data Analysis of the KEYNOTE-671 Phase III Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2024 Jan;31(1):4-5.
Spicer 2023	Spicer JD, Gao S, Liberman M et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of oncology</i> 2023 Vol. 34, S1297-S1298.
Spicer 2023a	Spicer JD, Shugeng G, Liberman M i wsp. Overall survival in the KEYNOTE-671 Study of Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage NSCLC. <i>ESMO conference presentation</i> , 2023
Spicer 2024	Spicer, Jonathan D Afanasyev, Sergey et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial <i>The Lancet</i> , Volume 404, Issue 10459, 1240 – 1252
Spicer 2024b	Spicer JD, Liberman M, Wakelee H i wsp. Impact of surgical factors on event-free survival in the randomized, placebo-controlled, phase 3 KEYNOTE-671 trial of peri-operative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. Presented at the 60th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons; January 27-29, 2024. San Antonio, TX
Tarruella 2024	Tarruella MM, Garassino M, Zhao G, et al., LBA3 - Perioperative Pembrolizumab (pembro) Plus Neoadjuvant Chemotherapy (chemo) in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): A 4-Year Update of KEYNOTE-671 <a href="https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-immuno-oncology-congress-2024/perioperative-pembrolizumab-pembro-plus-neoadjuvant-chemotherapy-chemo-in-early-stage-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-a-4-year-update-of-ke">https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-immuno-oncology-congress-2024/perioperative-pembrolizumab-pembro-plus-neoadjuvant-chemotherapy-chemo-in-early-stage-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-a-4-year-update-of-ke</a> (data dostępu: 23.01.2025 r.)
Tsuboi 2020	Tsuboi M, Luft A, Ursol G et al. 1235TiP Perioperative pembrolizumab + plati-num-based chemotherapy for resectable locally advanced non-small cell lung can-cer: The phase III KEYNOTE-671 study. <i>Annals of oncology</i> 2020 Vol. 31, pages S801-S802.
Wakelee 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T et al.; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503.
Wakelee 2023a	Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. <i>Jour-nal of Clinical Oncology</i> , volume 41, number 17_suppl
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWTTC 2024	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre, pembrolizumab (Keytruda) <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda25/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda25/</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
CDA	Canada's Drug Agency, Reimbursement Reviews: pembrolizumab <a href="https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-17">https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-17</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/6864/">https://www.g-ba.de/beschluesse/6864/</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
HAS 2024	Haute Autorité de santé <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505692/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505692/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
NCCN 2025	Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2025 – January 13, 2025. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf</a> [dostęp 20.01.2025 r.]

NCI 2024	Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version. <a href="https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq</a> (data dostępu: 20.01.2025 r.)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics, pembrolizumab (Keytruda) <a href="https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-24013/">https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-24013/</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
NICE 2024a	National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence Lung cancer: diagnosis and management. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng107">https://www.nice.org.uk/guidance/ng107</a> (data dostępu: 20.01.2025 r.)
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium, Medicines advice: pembrolizumab (Keytruda) <a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2688/">https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2688/</a> (data dostępu: 16.01.2025 r.)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data aktualizacji przez EMA: 16.01.2025 r.)
AWA Libtayo 2024	Analiza weryfikacyjna Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (nr w BIP: 165/2024) <a href="https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8685-165-2024-zlc?highlight=WyJsaWJ0YXlwlI0=">https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8685-165-2024-zlc?highlight=WyJsaWJ0YXlwlI0=</a> [dostęp 13.01.2025 r.]
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. Medycyna praktyczna. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.</a> [dostęp 13.01.2025 r.]
GLOBOCAN 2022	Bray F, Laversanne M, Sung H i wsp. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
KRN 2021	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp 13.01.2025 r.]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18
AWA Opdivo 2024	<a href="https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8313-4-2024-zlc?highlight=WyJvcGRpdm8iLClwNTkwOTk5MTlyMDUxOCxvcGRpdm8iXQ==">https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8313-4-2024-zlc?highlight=WyJvcGRpdm8iLClwNTkwOTk5MTlyMDUxOCxvcGRpdm8iXQ==</a> [dostęp 13.01.2025 r.]
KRN 2019	<a href="https://onkologia.org.pl/pl/raporty">https://onkologia.org.pl/pl/raporty</a> [dostęp 13.01.2025 r.]
Melosky 2022	Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Mol Diagn Ther. 2022 Jan;26(1):7-18.
Mojsak 2023	Mojsak D, Dębczyński M, Kuklińska B, Minarowski Ł, Kasiukiewicz A, Mo-niuszko-Malinowska A, Czupryna P, Mróz RM. Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023 Jan 15;20(2):1583.
Zbytniewski 2023	Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Sienkiewicz-Ulita AW, Woźnica K, Dziedzic M, Orłowski TM, Dziedzic DA. The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. Transl Lung Cancer Res. 2023 Aug 30;12(8):1717-1727.

## 13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. [REDACTED], Warszawa 2024
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. [REDACTED] Warszawa 2024.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. [REDACTED] Warszawa 2024.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Pembrolizumab (Keytruda) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. [REDACTED] Warszawa 2024
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo znak OT.423.1.61.2024.2.KO ws. niespełnienia wymagań minimalnych. [REDACTED] Warszawa 2024