

**Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu
adjuwantowym chorych
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)
z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej
resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych
platyny**

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.62.2024.5.MPK

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	15
Uwaga 3.	18
Uwaga 4.	19
Uwaga 5.	20
Uwaga 6.	21
Prośba 1.	22
Dodatkowe wyjaśnienia Wnioskodawcy ws. uwag do propozycji programu lekowego.....	23
Bibliografia	27

Uwaga 1.

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej w zakresie danych dotyczących śmiertelności wykorzystano dane GUS za rok 2022. Na dzień złożenia wniosku dostępne były dane za rok 2023¹. Ponadto w analizach wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku dane z Uchwały Rady NFZ, Komunikatu DGL oraz Raportu refundacyjnego. Uprzejmie proszę o wykorzystanie w analizach najbardziej aktualnych danych.

Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30.10.2024 r. (M.P. 2024 poz. 924) wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 w Polsce określona została na kwotę 72 547 PLN. Tym samym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 PLN/QALY, z uwagi na powyższe proszę o zaktualizowanie analizy ekonomicznej względem nowego progu opłacalności².

Odpowiedź:

W poniższych tabelach (■■■■ - ■■■■) zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej uwzględniając aktualne dane dotyczące śmiertelności (tablice trwania życia za rok 2023), aktualne dane refundacyjne (obwieszczenie MZ, dane DGL z września 2024 r. oraz Uchwały Rady NFZ za I. połowę 2024 r.) oraz nowy próg efektywności kosztowej (217 641 zł/QALY).

¹ <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-tablicy-sredniego-dalszego-trwania-zycia-kobiet-i-mezczyzn,285,12.html> (dostęp 25.11.2024)

² <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (dostęp 25.11.2024)

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

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

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]		■					
[REDACTED]		■					
[REDACTED]							
[REDACTED]		■					
[REDACTED]		■					
[REDACTED]		■					
[REDACTED]							
[REDACTED]		■					
[REDACTED]		■					
[REDACTED]		■					

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

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

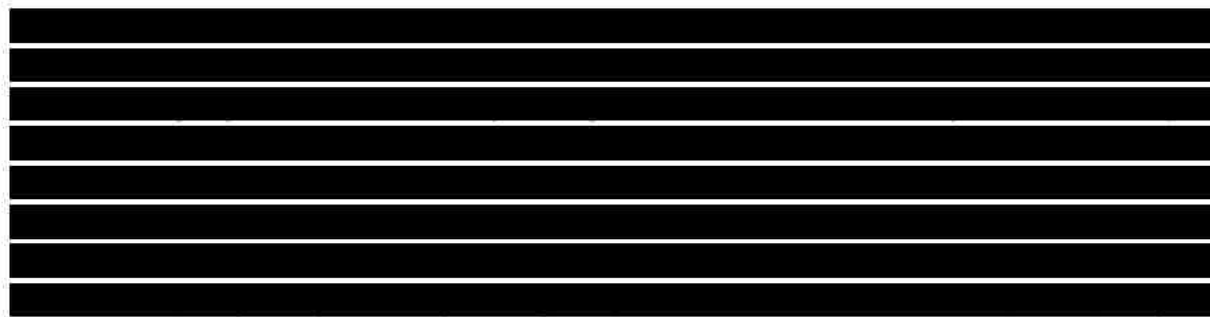
Uwaga 2.

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów należy przedstawić termin uzyskania opinii oraz pełną treść opinii.

Ponadto, w analizie problemu decyzyjnego przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. Nie zamieszczono odnośników do źródeł podawanych informacji. Ponadto w piśmiennictwie również nie podano adresów bibliograficznych publikacji, na które powołano się w ramach APD. Uprzejmie proszę o uzupełnienie. Proszę również o aktualizację APD w zakresie projektu wytycznych refundacyjnych NICE 2024³.

Odpowiedź:



Odpowiedzi ekspertów na zadane pytania umieszczono w analizie wpływu na budżet.

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc. W dniu 23 lipca 2024 (tj. na tydzień przed złożeniem wniosku refundacyjnego) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach wybranych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia. Odnalezione rekomendacje to: CADTH 2024⁴, G-BA 2024⁵ i NCPE 2024⁶. Odnośniki do źródeł podanych informacji znajdują w Bibliografii oraz poniżej w przypisach dolnych.

Ponadto w dniu 04.12.2024 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeglądu odnaleziono rekomendację szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2024), projekt brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2024), oraz uaktualnioną rekomendację niemieckiej agencji *Gemeinsamer Bundesausschuss*. Prace nad rekomendacją w CADTH i NCPE wciąż trwają.

Szkocka agencja SMC zarekomendowała stosowanie pembrolizumabu w leczeniu dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10784> (dostęp: 25.11.2024)

⁴ <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-13> (dostęp: 04.12.2024)

⁵ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1026/#beschluesse> (dostęp: 04.12.2024)

⁶ <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23078/> (dostęp: 04.12.2024)

całkowitej resekcji i otrzymaniu chemioterapii opartej na platynie. Rekomendacja ta ogranicza stosowanie pembrolizumabu. Według SMC pembrolizumab powinien być stosowany w leczeniu dorosłych, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 poniżej 50% (TPS <50%), co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem (SMC 2024).

W dniu 17.10.2024 niemiecka agencja Gemeinsamer Bundesausschuss zatwierdziła nowy obszar stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, u osób dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Oceną korzyści zajęła się niemiecka agencja Institute for Quality and Efficiency in Health Care. IQWiG w odniesieniu do punktu końcowego całkowitego przeżycia nie wykryła statystycznie istotnej różnicy między ramionami leczenia. IQWiG sugeruje, że niepewna jest skuteczność w odniesieniu do kolejnych terapii. Na podstawie wyników dotyczących symptomatologii, stanu zdrowia i jakości życia związanej ze zdrowiem nie można było uzyskać statystycznie istotnej różnicy między grupami leczenia. Biorąc pod uwagę obecne podejście terapeutyczne, unikanie nawrotów choroby stanowi istotny cel terapeutyczny. Wyniki przedstawione dla punktów końcowych, takich jak częstość nawrotów i przeżycie wolne od choroby, wykazały przewagę pembrolizumabu w porównaniu z podejściem typu „brak leczenia”. W przypadku zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną przewagę ramienia porównawczego ze względu na statystycznie istotne różnice pod względem ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich AE i przerwania leczenia z powodu AE. (IQWiG 2024). Agencja G-BA ostatecznie zatwierdziła pembrolizumab w analizowanym wskazaniu ze względu na zalety terapii w porównaniu do „braku leczenia”. Według G-BA w świetle obecnego podejścia do terapii leczniczej, zapobieganie nawrotom choroby jest ważnym celem terapeutycznym. Korzyści w punkcie końcowym jakim jest przeżycie wolne od choroby równoważą występowanie skutków ubocznych w trakcie trwania terapii (G-BA 2024).

W toku aktualizacji przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono również projekt NICE 2024, który został ujęty w treści Uwagi 2. Należy podkreślić, że projekt cały czas jest w toku a ostateczna treść rekomendacji nie jest jeszcze dostępna. Projekt ten przedstawia propozycję rekomendacji dla pembrolizumabu stosowanego wśród pacjentów z NDRP, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i otrzymaniu chemioterapii opartej na platynie. NICE na dzień złożenia dokumentu rekomenduje objęcie refundacją terapii pembrolizumabem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Wśród powodów tej decyzji NICE podaje, że dotychczasową terapią stosowaną w ocenianej populacji jest aktywny monitoring, a dowody kliniczne wskazują, że w porównaniu z placebo chorzy leczeni pembrolizumabem uzyskiwali dłuższy czas do nasilenia choroby i mogą żyć dłużej. Najbardziej prawdopodobne estymacje użyteczności kosztowej dla pembrolizumabu znajdują się w zakresie akceptowalnym przez NICE i dlatego terapia pembrolizumabem jest rekomendowana.

Należy podkreślić, że projekt rekomendacji odnosi się do populacji niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

NICE zwraca w rekomendacji i powodach swojej decyzji uwagę na pacjentów z PD-L1 mniejszym niż 50%. Wskazuje, że leczenie tych pacjentów polega na aktywnym monitorowaniu, w związku z czym widoczna jest potrzeba znalezienia dla nich skutecznej terapii. Warto przypomnieć, że to właśnie ta populacja jest populacją docelową we

wnioskowanym wskazaniu i inne agencje takie jak SMC ograniczyły stosowanie pembrolizumabu do tej grupy pacjentów.

W odniesieniu do Uwagi 2, uzupełnione zostały dane bibliograficzne publikacji, na które powołano się w ramach APD. Publikacje te to: KRN 2013⁷, Szczeklik 2022⁸, Duma 2019⁹ i Jonas 2021¹⁰. Odnośniki do podanych źródeł znajdują w Bibliografii oraz w poniższej tabeli.

KRN 2013	https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania#page-main-image [dostęp: 05.12.2024]
Szczeklik 2022	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 05.12.2024]
Duma 2019	Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.
Jonas 2021	Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM i wsp. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA.</i> 2021; 325(10): 971-987

⁷ <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania#page-main-image> (strona zaktualizowana, dostęp: 05.12.2024)

⁸ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. (strona zaktualizowana, dostęp: 05.12.2024)

⁹ Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.

¹⁰ Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM i wsp. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021; 325(10): 971-987

Uwaga 3.

Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analiza ekonomiczna nie zawiera wskazania danych bibliograficznych dla następujących źródeł danych: NFZ 2023 oraz DGL 2024.

Odpowiedź:

W poniższej tabeli uzupełniono brakujące dane bibliograficzne, przy czym należy zaznaczyć, że referencja DGL 2024 uległa aktualizacji o dane refundacyjne o średnim koszcie za mg substancji czynnej za wrzesień 2024 r. (por. Uwaga 1).

NFZ 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 20.12.2024].
DGL 2024	NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8707.html [dostęp: 20.12.2024].

Uwaga 4.

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej w Rozdz. 2.1 „Strategia i technika analityczna” odniesiono się do najważniejszych wyników randomizowanego badania klinicznego III fazy KEYNOTE-091, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (brak leczenia) w ramach leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Biorąc pod uwagę uzyskane istotne statystycznie wyniki kliniczne dla terapii pembrolizumabem, w tym m.in. zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, wykazano, że nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wobec czego wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) (Ustawa refundacyjna, Rozporządzenie MZ).

Uwaga 5.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL nie przedstawiono badania Luke 2024¹¹ opublikowanego przed datą złożenia przedmiotowego wniosku.

Odpowiedź:

Zgodnie z kryteriami włączenia badań do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej, docelową populację stanowili pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W publikacji Luke 2024 wyniki bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym zostały przedstawione w sposób sumaryczny dla 4 różnych badań, z czego tylko jedno z nich dotyczyło zastosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca. Wśród pozostałych badań zawartych w publikacji Luke 2024 wyróżnić można badanie KEYNOTE-054 i KEYNOTE-716 dotyczące nowotworu skóry oraz badanie KEYNOTE-564 dotyczące nowotworu jasnokomórkowego nerki. Przedstawianie sumarycznych wyników dotyczących bezpieczeństwa z 4 badań dotyczących różnych typów nowotworów, nie odzwierciedla bezpieczeństwa analizowanej terapii w populacji docelowej.

Należy zwrócić uwagę, że w suplemencie do publikacji Luke 2024 zostały przedstawione wyniki z badania rejestracyjnego PEARLS/KEYNOTE-091, ale tylko i wyłącznie dla populacji która przyjęła pembrolizumab. Wyniki dla grup kontrolnych są przedstawione w sposób sumaryczny dla wszystkich 4 badań ujętych w Luke 2024. W związku z tym, nie ma możliwości aby porównać bezpieczeństwo analizowanej terapii z grupą kontrolną i wyciągnąć z tego porównania wnioski. Co więcej, dane dotyczące bezpieczeństwa z badania PEARLS/KEYNOTE-091 zostały zaczerpnięte z drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 20.09.2021 r.), którą przedstawiono w publikacji O'Brien 2022. Wyniki bezpieczeństwa z drugiej analizy okresowej zostały opisane w analizie klinicznej. Publikacja Luke 2024 stanowi wtórne źródło danych pierwotnych i nie wnosi nowych informacji na temat bezpieczeństwa analizowanej terapii.

W związku z powyższymi argumentami, badanie Luke 2024 nie zostanie omówione w ramach analizy klinicznej.

¹¹ Luke, J. J., Long, G. V., Robert, C., Carlino, M. S., Choueiri, T. K., Haas, N. B., O'Brien, M., Paz-Ares, L., Peters, S., Powles, T., Leiby, M. A., Lin, J., Zhao, Y., Krepler, C., Perini, R. F., Catherine Pietanza, M., Samkari, A., Gruber, T., Ibrahim, N., & Eggermont, A. M. M. (2024). Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in a pooled analysis of phase 3 clinical trials of melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 207, 114146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114146> (dostęp 25.11.2024)

Uwaga 6.

AKL nie zawiera pełnego opisu kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono oceny jakości badania wykorzystanego do analizy przeżycia wolnego od choroby w zależności od ekspresji PD-L1 - Peters 2022.

Odpowiedź:

Publikacja Peters 2022 to abstrakt konferencyjny dostarczający danych na temat przeżycia wolnego od choroby w zależności od ekspresji PD-L1. Peters 2022 nie jest odrębnym badaniem. Publikacja ta stanowi źródło dodatkowych informacji na temat skuteczności pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z badania PEARLS/KEYNOTE-091, które zostało opisane w publikacji O'Brien 2022. Wiarygodność badania PEARLS/KEYNOTE-091 została oceniona w analizie klinicznej przy zastosowaniu oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane'a. Badanie to charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane w każdej z analizowanych domen.

W związku z tym, że publikacja Peters 2022 uzupełnia informacje na temat skuteczności analizowanej terapii z badania PEARLS/KEYNOTE-091, które zostało ocenione w analizie klinicznej, nie ma potrzeby aby ponownie poddawać je ocenie.

Prośba 1.

Proszę o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych danych ze strony internetowej NFZ.

Odpowiedź:

Zaktualizowane wyniki zestawiono w tabelach w ramach odpowiedzi na Uwagę 1.

Dodatkowe wyjaśnienia Wnioskodawcy ws. uwag do propozycji programu lekowego

W nawiązaniu do komentarzy i uwag przestanych do proponowanej treści programu lekowego na etapie jego konsultowania, Wnioskodawca pragnie wyjaśnić co następuje.

Intencją złożenia wniosku refundacyjnego dla terapii pembrolizumabem jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia wczesnego raka płuca u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego pembrolizumabem w leczeniu wczesnego raka płuca (dla leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem wnioski refundacyjny również przedłożono).

W związku ze złożonością procesu diagnostyczno-terapeutycznego leczenia przedoperacyjnego (w tym konieczności przeprowadzenia pełnej diagnostyki molekularnej przed resekcją) nie wszyscy chorzy będą mieli możliwość skorzystania ze schematu okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem. Dla tych chorych opcją leczenia pozostaje nadal leczenie adjuwantowe immunoterapią, które obecnie dostępne jest jedynie w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ (refundowana terapia atezolizumabem). Niniejszy wniosek refundacyjny uzupełnia lukę w dostępie do leczenia adjuwantowego u chorych z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, którzy z różnych powodów nie mogli skorzystać z leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem.

Odniesienie się do uwag i komentarzy do proponowanej treści programu lekowego:

1. Rozbieżności między klasyfikacją TNM w wersji 7 zastosowaną w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-091/PEARLS a kryteriami włączenia do terapii pembrolizumabem dot. klasyfikacji w wersji 8

W ostatnich latach w badaniach klinicznych bardzo często posługiwano się klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM, opublikowaną w 2010 roku.

Badanie rejestracyjne KEYNOTE-091 rozpoczęło się w 2015 roku. Do badania włączano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu **IB (T2a \geq 4 cm), II lub IIIA** zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu **według 7 edycji TNM**. Jako czynnik stratyfikacji wykorzystano stopień zaawansowania nowotworu. Podczas prowadzenia badania w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono istotną aktualizację wytycznych TNM dotyczących oceny stopnia zaawansowania, która została wdrożona klinicznie w styczniu 2018 roku. Aby zachować spójność w zakresie kwalifikowalności uczestników i stratyfikacji, zastosowano system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu według 7 edycji TNM i kontynuowano go przez całe badanie. Kluczową cechą tej aktualizacji były zmiany w określeniu składowej T (guza pierwotnego) - systemu oceny stopnia zaawansowania, co doprowadziło do migracji w niektórych ogólnych stadiach.

Oznacza to, że do badania KEYNOTE-091 włączano uczestników z NDRP w stadium **IB, II lub IIIA** zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu **według 7 edycji TNM**, co odpowiada stadium **IB (T2a = 4cm) do IIIB [(T3-4 (>7cm), N2]** zgodnie z 8 edycją TNM.

Informacje te zostały zatwierdzone przez EMA¹², cyt.:

In summary, KEYNOTE-091 enrolled participants with Stages IB (T2a ≥ 4 cm), II, or IIIA NSCLC under the AJCC 7th edition.

This is equivalent to Stage IB (T2a = 4 cm) through IIIB [(T3-4 (>7cm), N2] under the AJCC 8th edition.

Ponieważ w programie lekowym B6 dla wszystkich terapii stosowanych w leczeniu raka płuca jest zastosowana najnowsza 8 wersja klasyfikacji TNM, to kryteria włączenia do leczenia pembrolizumabem zostały dostosowane tak, aby obowiązywała jedna, spójna wersja klasyfikacji w obrębie całego programu B6.

Co istotne - zaproponowany w programie stopień zaawansowania nie stoi w sprzeczności z ChPL Keytruda - w punkcie *Wskazania do stosowania* ChPL nie wyszczególniono stopnia zaawansowania dla leczenia adjuwantowego.

Dodatkowo - co warto podkreślić, zmieniające się w trakcie trwania badania klinicznego wersje klasyfikacji TNM nie są *novum* - od 2025 roku ma obowiązywać 9 wersja klasyfikacji TNM¹³.

2. Punkt końcowy DFS u chorych z ekspresją PD-L1 ≥50% nie osiągnął poziomu istotności statystycznej

Istotnym podkreślenia jest fakt, iż **chorzy z wczesnym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥50% nie stanowią populacji docelowej** we wnioskowanym programie lekowym, natomiast istotnie, przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w populacji z ekspresją PD-L1 ≥50% w tkance nowotworowej nie osiągnęło predefiniowanego poziomu istotności statystycznej (dane z IA3 przy medianie okresu obserwacji 51,7 mies. (zakres 32,7-84,2) - HR=0,83; 95% CI: 0,50;1,16; p = 0,13)¹⁴.

Przy czym plan analizy statystycznej w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 zakładał dualny pierwszorzędowy punkt końcowy (ang. *dual primary end point*) - to jest przeżycie wolne od choroby w populacji ogólnej (ITT) oraz w populacji z ekspresją PD-L1 ≥50%. Wykazanie istotnej statystycznie różnicy vs placebo w tylko jednym z ww. parametrów było wystarczające do rejestracji wskazania.

Ponieważ pierwszorzędowy punkt końcowy był dualny, to poziom istotności alfa został podzielony i wynosił nie standardowe 0,05 ale 0,0125 - istniała zatem większa trudność w wykazaniu istotnej statystycznie różnicy.

Dodatkowo, mediana DFS w grupie pembrolizumabu z poziomem ekspresji PD-L1 TPS ≥50% była numerycznie dłuższa (**nie osiągnięto**) niż mediana DFS w grupie pembrolizumabu z TPS 1-49% (**44,2 mies.**) i poniżej 1% (**47,4 mies.**). Co oznacza, że pembrolizumab w grupie osób z najwyższą ekspresją PD-L1 wykazał najwyższą skuteczność.

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf

¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369224007062?via%3Dihub>

¹⁴ <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-immuno-oncology-congress-2023/adjuvant-pembrolizumab-versus-placebo-for-early-stage-nscl-after-resection-and-optional-chemotherapy-updated-results-from-pearls-keynote-091>

Zaskakująco mediana DFS w grupie placebo z poziomem ekspresji TPS $\geq 50\%$ także była numerycznie dłuższa (nie osiągnięto) niż mediana DFS w grupie placebo z TPS 1-49% (31,3 mies) i poniżej 1% (34,9 mies).

Badacze podnoszą, iż być może istnieje niezidentyfikowany czynnik (np. marker molekularny u chorych z poziomem ekspresji $\geq 50\%$) który powoduje ten zaskakujący wynik i tzw. „overperformance” [lepszy wynik] grupy placebo z TPS $\geq 50\%$.¹⁵

3. Brak istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą otrzymującą pembrolizumab a grupą kontrolną.

Dotychczas jedynie terapia pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca (tj. zarówno przed jak i po operacji), dla której firma MSD przedłożyła równoległy wniosek refundacyjny, wykazała istotny statystycznie wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w momencie rejestracji.

Wszystkie pozostałe terapie zarejestrowane do stosowania przez EMA w leczeniu wczesnego raka płuca i ocenione przez ESMO-MCBS na najwyższą ocenę „A” nie wykazały istotnego statystycznie wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego z powodu niedojrzałości danych w momencie rejestracji a mimo to są dostępne dla polskich chorych (z wyjątkiem pembrolizumabu oraz alektynibu - wnioski obecnie procedowane).

Istotnym podkreślenia jest fakt, że obecny brak dojrzałości danych w zakresie OS nie przesądza o braku możliwości wykazania istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego w przyszłości, wraz z postępującą dojrzałością danych, co jest oczekiwane.

Należy także podkreślić, że całkowite przeżycie będące standardowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących raka płuca, choć proste w pomiarze, wymaga lat obserwacji i zależy od zastosowanych kolejnych linii leczenia. Dlatego w praktyce, w badaniach klinicznych dedykowanych ocenie skuteczności leków stosowanych na wczesnym etapie nowotworów OS rzadko stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy, gdyż jest niedoskonałym narzędziem w ocenie długoterminowych efektów leczenia, ze względu na zakłócenie przez różne czynniki. Wiarygodną ocenę OS utrudniają często: konstrukcja badania klinicznego, konieczność długiego oczekiwania na wyniki, a także terapie stosowane po zakończeniu badania klinicznego.

Dlatego szerokie zastosowanie mają punkty końcowe, które umożliwiają wcześniejszą ocenę efektów leczenia i można uznać je za predyktory długoterminowych wyników przeżycia.^{16, 17}

Co istotne - zarówno eksperci z European Society of Medical Oncology, jak i American Society of Clinical Oncology, uwzględniają parametr DFS (gdy dane dla OS są niedostępne) w trakcie oceny efektywności terapii adjuwantowych oraz neoadjuwantowych.

¹⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204522005186>

¹⁶ Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):619-26

¹⁷ FDA. Table of surrogate endpoints that were the basis of drug approval or licensure. Food And Drug Administration; February 28, 2022. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

Ponieważ zależność między DFS a OS została udokumentowana w przypadku leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, to coraz częściej parametr DFS jako istotny z punktu widzenia pacjenta, niezależnie od predykcji przeżycia całkowitego, jest brany pod uwagę przez organy regulacyjne i agencje oceny technologii medycznych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/ G-BA), panCanadian Oncology Drug Review (pCODR) oraz Food and Drug Administration (FDA).¹⁸

4. Wytyczne IASCL 2024 rekomendują zastosowanie immunoterapii adjuwantowej u pacjentów po resekcji nowotworu następującej po chemioterapii jedynie u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Metodyka tworzenia dokumentu IASCLC zawierającego 20 punktów rekomendacji była oparta na konsensusie 20 ekspertów¹⁹, w tym jedynie 3 pochodzących z Europy (ang. *Expert Panel Agreement*), których zgodność wahała się od 65% do 100% w przypadku wybranych punktów rekomendacji. Co ciekawe - metodyka określa, że minimalny próg dla uznania konsensusu to 85%. Wypracowane rekomendacje były następnie poddawane komentowaniu przez innych wybranych ekspertów (ang. *Open Comment Agreement*), a ostatecznie w żadnym z punktów nie osiągnięto pełnej zgodności punktów procentowych między obydwoma gremiami.

W punkcie 17 powyższego dokumentu IASCLC zawarto wskazanie, że u chorych z rakiem płuca stopnia II lub IIIA (bez mutacji EGFR i ALK), którzy przeszli całkowitą resekcję a po niej chemioterapię adjuwantową, immunoterapia powinna być rozważona w oparciu o poziom ekspresji białka PD-L1 (<1% nie zaleca się; 1-49% do rozważenia; $\geq 50\%$ rekomenduje się) [*Expert Panel Agreement 100%; Open Comment Agreement 91%*].

Dokument IASCLC nie odnosi się bezpośrednio do pembrolizumabu ale ogólnie do immunoterapii adjuwantowej (w tym do atezolizumabu, który ma rejestrację EMA przy TPS $\geq 50\%$, a rejestrację FDA przy TPS $\geq 1\%$), co nie pozostaje bez znaczenia biorąc pod uwagę niedoreprezentowane ekspertów z krajów europejskich.

Ekspersi IASCLC podnoszą odmienne wyniki (ang. *conflicting results*) w populacjach leczonych atezolizumabem i pembrolizumabem (korzyść kliniczna [ang. *benefit*] u chorych z poziomem ekspresji PD-L1 <1% leczonych pembrolizumabem vs brak benefitu u chorych leczonych atezolizumabem).

Opinia ekspertów jest zaskakująca, należy jednak ją interpretować w szerszym kontekście - w tym wyników dwóch badań nad immunoterapią adjuwantową i różnic w rejestracji i praktyce klinicznej pomiędzy Europą, Stanami Zjednoczonymi, Kanadą, Japonią i Koreą Południową (kraje z których pochodzą eksperci).

¹⁸ Harbeck N, Schneeweiss A, Thuss-Patience P, I wsp. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology. *European Journal of Cancer* 2021; 147: 40-50.

¹⁹ <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2824%2900627-0>

Bibliografia

- CADTH 2024** <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-13> [dostęp: 04.12.2024]
- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.
- G-BA 2024** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1026/#dossier> [dostęp: 04.12.2024]
- IGWiG 2024** https://www.iqwig.de/download/a24-47_pembrolizumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 04.12.2024]
- Jonas 2021** Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM i wsp. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021; 325(10): 971-987
- KRN 2013** <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-stadia-zaawansowania#page-main-image> [dostęp: 05.12.2024]
- Luke 2024** Luke, J. J., Long, G. V., Robert, C., et al. (2024). Safety of pembrolizumab as adjuvant therapy in a pooled analysis of phase 3 clinical trials of melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 207, 114146. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114146>
- NCPE 2024** <https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23078/> [dostęp: 04.12.2024]
- NICE 2024** <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10784> [dostęp: 05.12.2024]
- Peters 2022** Peters S, Besse B, Marreaud S, et al. 930MO PD-L1 expression and outcomes of pembrolizumab and placebo in completely resected stage IB-IIIa NSCLC: subgroup analysis of PEARLS/KEYNOTE-091. *Annals of oncology.* 2022;33:S971-S2.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- SMC 2024** <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2689/public-summary/> [dostęp: 04.12.2024]
- Szczeklik 2022** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. [dostęp: 05.12.2024]
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)