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.423.1.62.2024

Data ukończenia: 22 stycznia 2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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.) 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).*

***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.) 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.).*

***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 tajemnice 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.) 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.).*

***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.*

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DFS	przeżycie wolne od choroby (disease-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IA2	druga analiza okresowa (second interim analysis)
IA3	trzecia analiza okresowa (third interim analysis)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NU	nie uzyskano
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. 2021 poz. 74)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **3**
Spis treści ... **5**
1. Informacje o wniosku ... **7**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **8**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 8
2.2. Kompletność dokumentacji ... 8
3. Problem decyzyjny ... **9**
3.1. Technologia wnioskowana ... 9
3.1.1. Informacje podstawowe ... 9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... **Error! Bookmark not defined.**
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 13
3.2. Problem zdrowotny ... 14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 22
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 27
4. Ocena analizy klinicznej ... **28**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 39

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 39
4.3. Komentarz Agencji ... **Error! Bookmark not defined.**
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 41
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 41
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 41
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 43
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 43
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 44
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 45
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 46
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 46
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 46
5.4. Komentarz Agencji ... **Error! Bookmark not defined.**
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 48
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 49
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 50
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 50
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 50
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 51
6.4. Komentarz Agencji ... **Error! Bookmark not defined.**
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... Error! Bookmark not defined.
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 52
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... Error! Bookmark not defined.
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 54
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 55
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 59
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... Error! Bookmark not defined.
14. Źródła ... 60
15. Załączniki ... 61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	14.10.2024 r. PLR.4500.3227.2024.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

  Keytruda, pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN:05901549325126,

- Wnioskowane wskazanie:

  o 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:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wnioskodawca
MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna, 51,
00-867, Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2024 znak PLR.4500.3227.2024.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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 26.11.2024, znak OT.423.1.62.2024.5.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.01.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted]. Warszawa, 2024.
- Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted], Warszawa, 2024.
- Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted] Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted] Warszawa, 2024.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Keytruda zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.62.2024.5.MPK.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumab
Droga podania	Podanie dożylne po rozcieńczeniu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 29 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 mikrośrodowisku guza. Antyangiogenne działanie lenwatynibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi 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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	**Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii** 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) 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; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;

	14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Badania przy kwalifikacji do leczenia w PL	1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów *EGFR,* lub *ALK* lub *ROS1* lub *KRAS*) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1; 10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu; 13) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu; 14) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 15) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.
Monitorowanie skuteczności leczenia w PL	1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi). W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumebem, atezolizumabem oraz ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).
Dawkowanie w PL	Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).
Czas trwania leczenia w PL	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu. • stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres 1 roku (do zakończenia 18. podań) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;

Źródło: ChPL Keytruda, wnioskowany program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r

Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Czerniak Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1). • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) 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. 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. 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 ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. 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 ≥ 1%, 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. • Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. • Rak urotelialny Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. • Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. • Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma) Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1). <u>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)</u> • Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer) Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: - leczenie pierwszego rzutu raka jelita

	grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. • Nowotwory inne niż rak jelita grubego Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. • Rak przełyku Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. • Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer) Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. • Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma) Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. • Rak szyjki macicy Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. • Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction) Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. • Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma) Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu tj. w adjuwantowym leczeniu osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do leczenia raka: szyjki macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przełyku, narządów głokwy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Od 2019 w AOTMiT oceniano 2 wnioski dotyczące zastosowania produktu leczniczego Keytruda we wskazaniach: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)" i „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 < 1%, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – Pembrolizumab". Ponadto w 2017 roku pembrolizumab został dwukrotnie oceniony w następującym wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)„.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Keytruda, pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126 -
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab"
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Oceniają interwencję stanowi produkt leczniczy Keytruda (substancja czynna pembrolizumab), stosowany we wskazaniu zgodny ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. 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.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie do istniejącego programu lekowego.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Instrument podziału 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 wyścielających 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.

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca stanowiącym 80% - 90% wszystkich przyczyn, jest palenie papierosów, zarówno czynne (20x większe ryzyko niż u osób niepalących) jak i bierne np. dzieci i współmałżonkowie palaczy (3x większe zagrożenie).

Klasyfikacja

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- 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 miąższu płucnym;
- wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku

Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha T oznacza rozległość guza pierwotnego (*tumor*), cecha N – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*nodes*), cecha M – obecność przerzutów odległych (*metastases*). Poszczególne kategorie klasyfikacji TNM dla raka płuca przedstawiono na rycinach 1-9. W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I° – nowotwór ograniczony do miąższu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- II° – nowotwór ograniczony do miąższu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,
- III° – nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,

- IV° – rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca).

Epidemiologia

Rak płuca stanowi zdecydowaną większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. Rocznie), jak i liczby zgonów. Do rzadszych nowotworów płuca (ok. 1%) należą chłoniaki oraz nowotwory nienabłonkowe.

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 płaskonabłkonkowy 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.

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 świeci 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 wynosiła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln.

Rokowanie

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Europie rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni.

Źródła: Szczeklik 2022, Raport OT.4231.38.2023, https://www.mp.pl/; KRN 2021, Chorostowska-Wynimko 2020, www.onkonet.pl, GLOBOCAN 2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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. 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 lekowym B.6. w latach 2018 – 2023 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 4. 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

Opinia ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Liczebność populacji według eksperta klinicznych

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki			
1 400	*1 340*	*25%*	*Krajowy Rejestr Nowotworów* *Krajowy Rejestr Raka Płuca* *Błach J, et al. BMJ Open. 2020; 11(8)* *Wojas-Krawczyk K, et al. Oncol Clin Pract.2020; 16(5)* *Grenda A, et al. T Thorac Dis. 2018; 10(8)* *Krawczyk P et al. Ann Oncot. 2016; 27(2)* *Dietel M, et al. Lung Cancer; 2018; 134* *W Polsce na raka płuca choruje co roku około 22 000 osób, z tego 18 700 stanowią chorzy na NDRP. Do operacji kwalifikuje się około 2 800 chorych z tego 700 nie kwalifikuje się do terapii adjuwantowej (np. stadium IA, obniżenie stanu sprawności, rozsiew choroby). W grupie 2 100 chorych około 315 posiada mutacje w genie EGFR lub rearanżacje w genach ALK lub ROSI. Ekspresję PD-LI na komórek nowotworowych stwierdza się u około 1 340 chorych, ale z różnych przyczyn nie są oni kwalifikowani do leczenia adjuwantowego lub kończą to leczenie na chemioterapii. Można przypuszczać, że terapia adjuwantowa pembrolizumabem zostanie zastosowana u około 25% chorych z tej grupy, czyli u około 335 chorych rocznie*
Dr n. med. Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej			
Brak precyzyjnych danych NFZ ilu konkretnie chorych spełnia wszystkie wmienione w programie kryteria.	*Zachorowalność na raka płuca wynosi ponad 20 tys. nowych przypadków rocznie.*	*Mniej niż 500 chorych rocznie.*	*Szacunki własne*
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej			
Ok 880	*Ok 900*	*50%*	*KRN, szacunek własny*
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej			
1000	*3000*	*800*	*Oszacowanie własne: około 3000 chorych poddawanych resekcji miąższu płucnego z powodu niedrobnokomórko wego raka płuca* • *u około 2200 chorych resekcja wykonywana w stopniu zaawansowania IB-IIIB* • *u około 60% ekspresja PD-L1 < 50%* • *około 1000 chorych po wykluczeniu chorych z przeciwwskazania mi do immunoterapii*

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 05-06.12.2024 r. Odnaleziono sześć dokumentów dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2022, NICE 2024, ESMO 2021 oraz NCI 2024). Wyszukiwanie ograniczono do publikacji po 2023 roku ze względu na datę rejestracji pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na platynie (2023 r.).

W wytycznych NICE z 2024 nie wskazano informacji na temat zastosowania immunoterapii adjuwantowej w leczeniu pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii.

Wytyczne NCCN 2024 dotyczące leczenia NDRP w stadium zaawansowania I-III wskazują na możliwość zastosowania adjuwantowej terapii systemowej. Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu jako opcji leczenia adjuwantowego po chemioterapii adiuwantowej u kwalifikujących się pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP we wczesnym stadium zaawansowania na podstawie danych z badań klinicznych i zatwierdzenia przez FDA. Rekomendowaną opcję stanowi również atezolizumab jako opcję leczenia adjuwantowego dla kwalifikujących się pacjentów z całkowicie wyciętym (R0) stadium IIB do IIIA, stadium IIIB (tylko T3, N2) lub NDRP wysokiego ryzyka w stadium IIA i PD-L1 1% lub więcej oraz ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu *EGFR* lub rearanżacji *ALK*, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową na podstawie danych z badań klinicznych i zatwierdzenia przez FDA.

W odnalezionej rekomendacji NCCN znajduje się również informacja na temat zastosowania chemioterapii adjuwantowej, a następnie atezolizumabu, pembrolizumabu lub ozymertynibu u kwalifikujących się pacjentów z odpowiednimi biomarkerami, ujemnymi marginesami chirurgicznymi i chorobą w stadium IIB, w tym 1) T1abc-T2a, N1; 2) T2b, N1; lub 3) T3, N0.

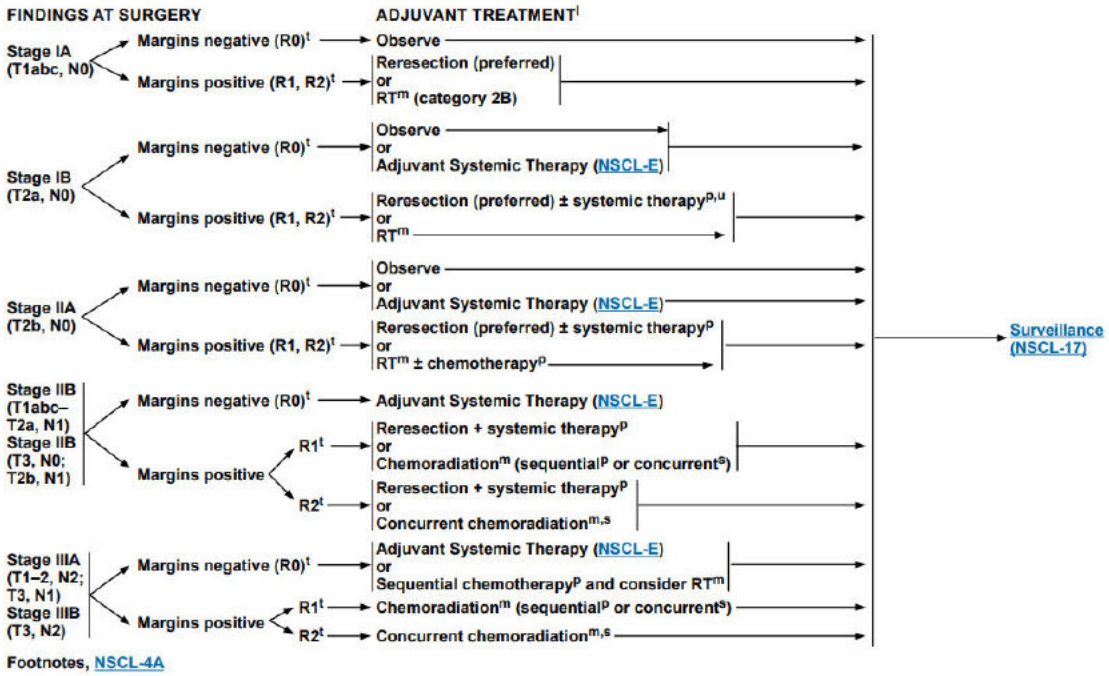
Wytyczne NCI z 2024 dotyczące leczenia NDRP w stadium IB, II i IIIA wskazują na immunoterapię adjuwantową powołując się na wyniki badań PEARLS/KEYNOTE-091 oraz na decyzję FDA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	**<u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</u>** **Stadium IA (T1abc, N0):** • negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia (kategoria 2B) **Stadium IB (T2a, N0):** • negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja lub adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± terapia systemowa lub radioterapia

	Stadium IIA (T2b, N0): • negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja lub adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± terapia systemowa lub radioterapia ± chemioterapia **Stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1):** • negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana adjuwantowa terapia systemowa • pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana re-resekcja + terapia systemowa lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) • pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana re-resekcja + terapia systemowa lub równoległa radiochemioterapia **Stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2):** • negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana adjuwantowa terapia systemowa lub sekwencyjna chemioterapia i radioterapia do rozważenia • pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) • pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana równoległa radiochemioterapia. **Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej** • Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i rearanżacji ALK (stadia IB-IIIA, IIIB [T3,N2]). • alektynib 600 mg dwa razy na dobę przez 24 miesiące Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium II-IIIA lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem rearanżacji ALK (kategoria 1). • ozymertynib 80 mg dziennie przez 3 lata Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium IB-IIIA lub IIIB (T3, N2) i dodatnim wynikiem mutacji EGFR (delecja eksonu 19 lub substytucja L858R eksonu 21 genu EGFR), którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adiuwantową lub nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na platynie. • atezolizumab w dawce 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku. Dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium IIB-IIIA, IIIB (T3, N2) lub NSCLC wysokiego ryzyka w stadium IIA z PD-L1 ≥1% i ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu EGFR lub rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adiuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. • pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni U pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium IIB-IIIA, stadium IIIB (T3, N2) lub stadium IIA wysokiego ryzyka z ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 lub substytucji L858R eksonu 21 genu EGFR lub rearanżacji ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adiuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Korzyści dla pacjentów z PD-L1 <1% są niejasne. Do 39 tygodni u pacjentów z całkowicie resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIA lub IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantowy pembrolizumab + chemioterapię (kategoria 1). • durvalumab 1500 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli W przypadku pacjentów z całkowicie wyciętymi guzami ≥4 cm i/lub NSCLC z dodatnimi węzłami, którzy otrzymali wcześniej neoadiuwantowy durvalumab +chemioterapię i bez znanych mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (kategoria 1) • niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli W przypadku pacjentów z całkowicie resekcyjnym NSCLC w stadium II-IIIB, którzy otrzymali wcześniej neoadiuwantowy niwolumab + chemioterapię i u których nie stwierdzono mutacji EGFR lub rearanżacji ALK (kategoria 1) *O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.*

<table>
<tr>
<td></td>
<td>


Kategorie dowodów:

1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;
2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;
2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa
3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

</td>
</tr>
<tr>
<td>NICE 2024</td>
<td>
Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nowotworów płuc (stosowana kwalifikacja TNM v. 8):
Leczenie skojarzone NDRP:

Należy rozważyć chemioradioterapię 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]
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]
Należy zaproponować chemioterapię pooperacyjną osobom z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i T1a-4, N1-2, M0 NDRP. [2011]
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]
Należy zaproponować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie w celu uzupełnienia chemioterapii. [2011]
U osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I–II, które kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego, nie należy stosować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym. [2011 r., zmienione w 2019 r.]
Należy upewnić się, że kwalifikujące się osoby mają możliwość szczegółowego omówienia ryzyka i korzyści związanych z chemioterapią uzupełniającą. [2011]
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. [2019]
Należy omówić korzyści i zagrożenia z pacjentem przed rozpoczęciem chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym, w tym:

Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym poprawia czas przeżycia wolny od progresji choroby
Chemioradioterapia z zabiegiem chirurgicznym może poprawić przeżycie całkowite. [2019]

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]
Multidyscyplinarne zespoły, które zapewniają chemioradioterapię z zabiegiem chirurgicznym, powinny mieć doświadczenie w terapii skojarzonej i we wszystkich poszczególnych komponentach. [2019]

Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano
</td>
</tr>
<tr>
<td>NCI 2024</td>
<td>
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
<u>Leczenie stadium IA i IB:</u>

Leczenie chirurgiczne;
terapia uzupełniająca (adjuwantowa):

chemioterapia uzupełniająca nie jest zalecana poza badaniami klinicznymi u pacjentów z całkowicie wyciętym NSCLC w stadium I. Jednakże, mogą istnieć pewne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentów z guzami w stadium IB, które są większe niż 4 cm.

</td>
</tr>
</table>

	○ terapia celowana wspomagająca u pacjentów z guzami w stadium IB z mutacjami *EGFR*; ○ **adjuwantowa immunoterapia dla pacjentów z guzami >4 cm w stadium IB**; FDA zatwierdziła pembrolizumab w monoterapii do leczenia uzupełniającego po resekcji i chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP w stadium IB (T2a ≥4 cm), II lub IIIA. Warto zauważyć, że FDA określa, że pembrolizumab może być stosowany jako terapia adjuwantowa po chemioterapii opartej na platynie. Jednak chemioterapia nie była wymagana w ogólnej populacji pacjentów ocenianych w badaniu KEYNOTE-091. ○ Uzupełniająca radioterapia zewnętrzna ○ Brachyterapia uzupełniająca • radioterapia dla pacjentów, którzy nie mogą poddać się operacji lub nie decydują się na operację. <u>Leczenie stadium IIA i IIB:</u> • leczenie chirurgiczne z lub bez leczenia uzupełniającego lub neoadjuwanowego: ○ sama operacja; ○ chemioterapia adjuwantowa ○ leczenie celowane adjuwantowe u pacjentów z mutacjami *EGFR*; ○ immunoterapia adjuwantowa; ○ radioterapia adjuwantowa; ○ chemioterapia neoadjuwantowa, ○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: ▪ niwolumab + chemioterapia oparta na związkach platyny; ○ Okołooperacyjna (neoadiuwantowa i adiuwantowa) immunoterapia z chemioterapią neoadiuwantową: ▪ **okołooperacyjny pembrolizumab + chemioterapia oparta na platynie.** ▪ okołooperacyjny durwalumab + chemioterapia na bazie platyny. ▪ okołooperacyjny niwolumab + chemioterapia na bazie platyny. ▪ okołooperacyjny toripalimab + chemioterapia na bazie platyny. • radioterapia; • badania kliniczne lub radioterapia po zabiegu chirurgicznym. Nie wykazano, aby radioterapia adjuwantowa poprawiała wyniki leczenia pacjentów z NDRP w stadium II. <u>Leczenie stadium IIIA:</u> • leczenie chirurgiczne z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową; • terapia neoadjuwantowa; ○ chemioterapia neoadjuwantowa; ○ chemioradioterapia neoadiuwantowa; ○ immunoterapia neoadjuwantowa z chemioterapią: ▪ niwolumab + chemioterapia na bazie platyny; ○ okołooperacyjna (neoadiuwantowa i adiuwantowa) immunoterapia z chemioterapią ▪ **Okołooperacyjny pembrolizumab + chemioterapia na bazie platyny;** ▪ Okołooperacyjny durwalumab plus chemioterapia na bazie platyny; ▪ Okołooperacyjny niwolumab i chemioterapia oparta na platynie. ▪ Okołooperacyjny toripalimab plus chemioterapia na bazie platyny. • terapia adjuwantowa; ○ chemioterapia adjuwantowa; ○ adiuwantowa terapia celowana (dla pacjentów z mutacją *EGFR*); ○ **immunoterapia adjuwantowa;** ○ chemioradioterapia adjuwantowa; ○ radioterapia adjuwantowa; • choroba nieoperacyjna: ○ chemioradioterapia; ○ radioterapia. <u>Leczenie stadium IIIB i IIIC:</u> • Sekwencyjna lub równoczesna chemioterapia i radioterapia ○ Zwiększenie dawki radioterapii w przypadku jednoczesnej chemioradioterapii. ○ Ogólnoustrojowa terapia konsolidująca przed lub po jednoczesnej chemioradioterapii. ▪ Immunoterapia konsolidująca. ▪ Inne ogólnoustrojowe terapie konsolidujące. • Radioterapia. ▪ W leczeniu miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego guza u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do chemioterapii. ▪ Dla pacjentów wymagających leczenia paliatywnego. • Nowe schematy frakcjonowania (w trakcie oceny klinicznej). • Radiosensybilizatory (NCT02186847) (w trakcie oceny klinicznej). • Metody skojarzone (w trakcie oceny klinicznej). • Włączenie środków celowanych do terapii skojarzonej u pacjentów z guzami z mutacją *EGFR* lub *ALK* (RTOG-1306 [NCT01822496]; 11-464 [NCT01553942]) (w trakcie oceny klinicznej).

	• Adaptacyjna radioterapia z wykorzystaniem oceny odpowiedzi na leczenie w oparciu o pozytonową tomografię emisyjną (RTOG-1106/ACRIN-6697) (w trakcie oceny klinicznej). 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: ▪ Miejsca zajęcia przez nowotwór. ▪ Stan sprawności pacjenta. Większość pacjentów z doskonałym stanem sprawności jest kandydatami do skojarzonej chemioterapii i radioterapii, z następującymi wyjątkami: ▪ Wybrani pacjenci z chorobą T4, N0 mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej i zabiegu chirurgicznego, podobnie jak pacjenci z guzami bruzdy górnej. Pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IIIC są kandydatami do badań klinicznych, które mogą prowadzić do poprawy kontroli choroby. *Poziom i siła rekomendacji: nie wskazano*

Skróty: NSCLC/NDRP -niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small-cell lung carcinoma), SCLC – płaskonabłonkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer); NOS – nie określony inaczej (ang. not otherwise specified); Cht/CHT – chemioterapia

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymane odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	*Przeciwwskazania do stosowania immunoterapii i chemioterapii.*	*Stosowanie terapii adjuwantowych u chorych na NDRP w Polsce napotyka na duże trudności w związku z brakiem kompleksowej opieki nad pacjentami operowanymi Chorzy często nie są poddawani ocenie przez zespół wielodyscyplinarny zarówno przed operacją jak i po niej, co powoduje niewłaściwą kwalifikacje do zabiegu chirurgicznego (np. brak wykonanego badania PET-CT) oraz brak kwalifikacji chorych do dalszego leczenia (często chorzy są poddawani pojedynczej kontroli przebiegu choroby w poradni torakochirurgicznej po zabiegu i nie trafiają do onkologa). Te zjawiska powodują, że chorzy poddawani zabiegowi operacyjnemu mogą być w wyższym stadium zaawansowania niż IIIA, a nierzadko mają rozsiew choroby lub zgłaszają się do leczenia systemowego zbyt późno, kiedy nie może być już stosowana terapia adjuwantowa. Ponadto u chorych operowanych nadal rzadko wykonywane jest badanie genetyczne nieprawidłowości w genach EGFR, ALK i ROSI oraz badanie ekspresji PD-L1.*	*Leczenie uzupełniające z lekiem immunologicznym – atezolizumabem tylko dla grupy chorych z ekspresja PD-L1 >50%.*	*Aktualnie problemem jest brak opcji terapeutycznych w tej grupie chorych. Chory po operacji może być leczony chemioterapię i jeśli ma PD-LI TPS >50% to może otrzymać refundowaną immunoterapię Tecentriq Jeśli nie — to nie otrzyma immunoterapii i jest poddawany obserwacji.*
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	*Zwiększenie wykrywalności w wczesnym stadium zaawansowania.*	*Powstanie wielodyscyplinarnych Lung Cancer Unit i przestrzeganie zasad diagnostyki i leczenia chorych na NDRP we wczesnym stadium zaawansowania kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego, w tym leczenia przed- i pooperacyjnego.*	*Stworzyć możliwości wdrożenia terapii uzupełniającej z lekiem immunologicznym dla szerszej liczby chorych , którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do atezolizumabu.*	1. *Wdrożenie programu screeningowego niskodawkowej TK od 2025 roku — wczesne wykrycie, szansa na wyleczenie.* 2. *Edukacja chorych o potrzebie badań screeningowych, wczesne zgłaszanie się do lekarza w przypadku objawów.*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
				3. Refundowana diagnostyka PD-LI (stworzenie możliwości rozliczenia tej diagnostyki). *4. Leczenie chorych w ośrodkach z największym doświadczeniem.* *5. Refundacja terapii z intencją wyleczenia.*
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	***Stosowanie pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym nie ma uzasadnienia – brak znamienngo wpływu na czas przeżycia całkowitego oraz brak znamiennego wpływu na czas przeżycia wolnego od choroby w populacji chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% oraz < 1% przy minimalnym wpływie u chorych z ekspresją PD-L1 miedzy 49 i1%.***	*Może istnieć ryzyko niepotrzebnej kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w przypadku, gdy chorzy nie odniosą korzyści z chemioterapii adjuwantowej (szybka wznowa choroby zwłaszcza w sytuacji niewłaściwej kwalifikacji do zabiegu operacyjnego). W takim przypadku u chorych z ekspresją PD-LI na <50% komórek nowotworowych pembrolizumab nie okaże się skuteczny.*	*Przy jasno określonych kryteriach doboru nie widzę możliwości nadużyć.*	*Nie widzę — program lekowy ma precyzyjne kryteria włączenia i wyłączenia.*
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	*Niewielki wpływ jedynie w populacji chorych z ekspresją PD-L1 w granicach od 1 do 49%.*	*Chorzy na NDRP bez mutacji w genie EGFR, rearanżacji w genach ALK i ROSI oraz z ekspresją PD-LI na <50% komórek nowotworowych stanowią najliczniejszą grupę chorych na ten nowotwór. Dotychczas u takich chorych po zabiegu operacyjnym była stosowana jedynie chemioterapia adjuwantowej. Zastosowanie pembrolizumabu w terapii adjuwantowej w tej grupie chorych może znacząco poprawić wyniki leczenia zwłaszcza wydłużyć czas wolny od wznowy choroby, a prawdopodobnie również zwiększyć odsetek wyleczeń. Ekspresja PD-LI na komórkach nowotworowych nie jest idealnym markerem warunkującym skuteczność immunoterapii. Udowodniono, że immunoterapia może być skuteczna u chorych na NDRP z ekspresją PD-LI na 1-49% komórek nowotworowych (np. w badaniu KEYNOTE-042), a nawet u chorych bez ekspresji tej cząsteczki. Wynika to z faktu, że na skuteczność immunoterapii*	*Nie mam zdania.*	*Z programu skorzystają chorzy z ekspresją PD-LI poniżej 50% (lek ma rejestrację niezależnie od poziomu ekspresji, zatem chorzy z ekspresją powyżej 50% będą wykluczeni i nie skorzystają). Wydaje się to jednak zasadne z uwagi na dostępność atezolizumabu w grupie chorych TPS>50%* *Wymagana jest też uprzednia adjuwantowa chemioterapia, ale jest to zgodne z rejestracją.*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
		ma wpływ szereg innych czynników (np. obciążenie mutacyjne guza, ekspresja PD-LI na komórkach immunologicznych, stan układu immunologicznego). Ponadto ekspresja PD-LI zmienia się w czasie oraz pod wpływem zastosowanego leczenia. Można założyć, Ze w grupie chorych z niską ekspresją PD-LI po zabiegu operacyjnym i chemioterapii u części z nich może dojść do konwersji tej ekspresji. Dlatego stosowanie pembrolizumabu w terapii adjuwantowej po chemioterapii w grupie chorych, w której nie ma możliwości stosowania innowacyjnych terapii, jest bardzo wartościowe.		
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	*Chorzy z ekspresją PD-L1 ≥ 50% i < 1%.*	*Korzyść ze stosowania immunoterapii można odnotować u 50% chorych na NDRP. Niestety nie istnieją dobre czynniki predykcyjne, które umożliwiają przewidywanie skuteczności immunoterapii adjuwantowej. Wydaje się, że ekspresja PD-LI na komórkach nowotworowych jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii adjuwantowej. Dowodzą tego wyniki badania IMPower 010 z pooperacyjnym stosowaniem atezolizumabu. Jednak badanie PEARLS na razie tego nie udowodniło. Bazując na doświadczeniach z leczenia chorych na zaawansowanego NDRP w 1. linii immunoterapią w monoterapii można przypuszczać, że częściej brak korzyści z leczenia będzie odnotowywany w grupie chorych z ekspresja PD-LI na <1% komórek nowotworowych. Z drugiej jednak strony skuteczność immunoterapii w monoterapii w 2. linii leczenia u chorych na NDRP jest obserwowana niezależnie od ekspresji PD-L1.*	*Nie mam zdania.*	*Analogicznie — jw.*
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w	*Niedostateczny odsetek diagnostyki PD-L1.*	*Jak w punkcie 4.*	*Rutynowa ocena nadekspresji PD-L1 po każdym zabiegu radykalnych*	*Nie dostrzegam.*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
związku ze stosowaniem ocenianej technologii.			*resekcji w raku płuca jak również badań ukierunkowanych molekularnie.*	
Czy zasadne jest stosowanie ocenianej technologii wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym bez wcześniejszego stosowania przedoperacyjnej immunoterapii?	*Nie.*	*Różne badania kliniczne wykazały, że immunoterapia jest skuteczna zarówno w leczeniu okołooperacyjnym, jak i pooperacyjnym. Nie ma dotychczas wyników badań klinicznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo tych dwóch strategii postępowania. Wydaje się, że u chorych w wyższych stadiach zaawansowania lepsza opcją terapeutyczną może być terapia neoadjuwantowa, jednak biorąc pod uwagę, że odsetek odpowiedzi na immunoterapię lub chemioimmunoterapię zazwyczaj nie przekracza 50%, istnieje ryzyko, że pacjent pierwotnie operacyjny po zastosowaniu nieskutecznego leczenia przedoperacyjnego ulegnie pogorszeniu i nie będzie mógł mieć wykonanego zabiegu chirurgicznego. Dlatego niezmiernie istotne jest kwalifikowanie chorych operacyjnych do odpowiednich metod leczenia przez zespół wielodyscyplinarny w ramach konsyliów.* • *Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(10):1373-1414.*	*TAK – nie generujemy toksyczności.*	*Zdecydowanie tak. Leczenie okołooperacyjne (przed i po operacji) dotyczy innego wskazania pembrolizumabu (badanie KEYNOTE-671) a samo leczenie adjuwantowe pembrolizumabem wynika z badania (Keynote-091). Leczenie okołooperacyjne jest wymagające – szybka diagnostyka, logistyka, jednoczasowa współpraca wielu specjalistów, najlepiej w doświadczonym w operatywie ośrodku. Jeżeli pacjent nie zostanie zakwalifikowany do immunochemioterapii przed operacją, to zawsze może uzyskać dostęp do leczenia po operacji (tylko immunoterapia, po wcześniejszej adjuwantowej chemioterapii). Jest to wyrównanie szans chorych, ponieważ ci z ekspresją PD-LI powyżej 50% mają dostęp do terapii atezolizumabem, a ci poniżej nie.*
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	*Zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego.*	• *Czas wolny od wznowy choroby (ang. disease free survival, DFS)* • *Odsetek chorych z 18-miesięcznym DFS*	*W badaniu Klinicznym III Fazy KEYNOTE-091 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy , wykazujący statystycznie istotną poprawę DFS w całej populacji , w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową mediana*	1. *Jakość życia* 2. *Przeżycie wolne od choroby* 3. *Przeżycie całkowite*

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy z dziedziny onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
			DFS wynosiła 58,7m w ramieniu z pembrolizumabem i 34,9m w ramieniu bez pembrolizumabu.	
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	*10% w ciągu 3 lat.*	• *W badaniu 3. fazy PEARLS/KEYNOTE-091 mediana DFS u chorych otrzymujących po chemioterapii adjuwantowej pembrolizumab wynosiła 58,7 miesiąca, a u chorych otrzymujących placebo 34,9 miesiąca (HR= 0,73). Nie stwierdzono istotnego wydłużenia DFS u chorych z ekspresją PD-LI na 250% komórek nowotworowych prawdopodobnie z uwagi na zbyt krótki czas obserwacji (mediana liczby cykli pembrolizumabu wynosiła 1 7) i brak osiągnięcia mediany DFS w grupie otrzymujące pembrolizumab.* • *73,8% chorych otrzymujących pembrolizumab oraz 63,1% chorych otrzymujących placebo.*	*Działania niepożądane były ogólnie podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących pembrolizumab w monoterapii.*	*1. Poziom istotności klinicznej wyniku zależy od rodzaju użytego kwestionariusza — dla QLQ-C30, który był "korzystany w badaniu PEARLS / KEYNOTE-091 uznaje się, że minimalna różnica odczuwalna przez chorego wynosi 10 punktów.* *2. Każde "dłużenie przeżycia wolnego od choroby może być odczuwalne przez pacjenta jako istotne klinicznie bowiem jest to okres, kiedy pacjent nie prezentuje objawów i żyje w poczuciu braku choroby* *3. Z uwagi na związek między przeżyciem wolnym od choroby a przeżyciem całkowitym w badaniach wczesnych etapów chorób nowotworowych oczekiwanie na uzyskanie istotnej różnicy może zająć długi czas i dlatego OS może mieć mniejsze znaczenie.*

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., w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)", finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: afatynib, alektynib, atezolizumab, brygatynib, cemipilimab, kryzotynib, durwalumab, entrektynib, ipilimumab, lorlatynib, nintedanib, niwolumab ozymertynib, pembrolizumab, sotorasib, przy czy żadnej z nich nie można zastosować we wskazaniu zgodnym z ocenianym.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
placebo/brak leczenia	Wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora w oparciu o schematy terapeutyczne refundowane w ramach w ramach PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuc (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)" oraz katalogu chemioterapii. Wnioskodawca opiera swój wybór również na podstawie informacji zawartych w ramach wytycznych praktyki klinicznej dla NDRP w stadium I, II i III (PTOK 2022, ESMO 2021, NICE 2024, NCCN 2024) oraz na podstawie wyników badania PEARLS/KEYNOTE 091. Szczegóły dotyczące uzasadnienia wyboru komparatorów znajdują się w rozdz. 4.1. APD Wnioskodawcy)	Wybór zasadny.

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 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Niespełnienie kryteriów włączenia	Do badania uwzględnionego w AKL wnioskodawcy 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 EMA: *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.* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 05.12.2024)
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda), stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	Placebo/brak leczenia	Inne komparatory	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność: • przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag..
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), przeglądy systematyczne	• prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, przeglądy niesystematyczne	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: do 23.07.2024.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz. Przeszukano bazy:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- 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*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych oraz wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.11.2024 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w IB-IIIA (według 7 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania: EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15-PEARLS/KEYNOTE-091 (zwane dalej PEARLS/KEYNOTE-091), opisane w:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego – O'Brien 2022 (wyniki drugiej analizy okresowej; ang. *second interim analysis* – IA2);
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków - Keytruda EPAR: Assessment Report 2023 (wyniki trzeciej analizy okresowej; ang. *third interim analysis* – IA3);
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov - NCT02504372 (wyniki trzeciej analizy okresowej; ang. *third interim analysis* – IA3).

Jak określono w publikacji O'Brien 2022, niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonał przeglądu wyników pierwszej analizy okresowej zdefiniowanej w protokole i zalecił kontynuowanie badania zgodnie z planem. Druga analiza okresowa (ang. *second interim analysis*), zgodnie z założeniami miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu około 118 przypadków przeżycia wolnego od choroby u pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. *tumor proportion score*, TPS) wynosił 50% lub więcej. Przeżycie wolne od choroby zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe) ocenionego przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*), pojawienia się drugiego pierwotnego NDRP lub innego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Data odcięcia danych to 20.09.2021. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 32,4 mies. (zakres: 0,6-68).

Wyniki trzeciej analizy okresowej nie zostały na dzień wykonania przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej i znaleźć je można w raporcie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023 oraz na stronie clinicaltrials.gov. Data odcięcia danych dla trzeciej analizy okresowej to 24.01.2023. Mediana czasu obserwacji w IA3 wynosiła 46,7 mies. (zakres: 0,6–84,2). Jest to ostateczna analiza przeżycia wolnego od choroby (DFS).

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu z placebo w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PEARLS/ KEYNOTE-091 Źródło finansowania: Merck Sharp and Dohme	- liczby ośrodków:198 centrów badawczych w 29 krajach - RCT, potrójnie zaślepione, faza III - czas obserwacji: Druga analiza okresowa (data odcięcia: 20 września 2021 r.): mediana okresu obserwacji 32,4 mies. zakres: 0,6-68)** Trzecia analiza okresowa (data odcięcia:24 stycznia 2023 r.): mediana okresu obserwacji 46,7 mies. (zakres: 0,6-84,2)** - interwencje: Pembrolizumab (200 mg co 3 tyg. przez max. 18 cykli) (N=590) Placebo (N=587) - hipoteza zerowa: *superiority* - *Typ analizy* Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated †*	Dorośli pacjenci z potwierdzonym NDRP w stadium IB, II lub IIIA (wg 7 edycji TNM) po całkowitej resekcji, o dowolnym poziomie ekspresji PD-L1 Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat, - rozpoznanie patologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (o dowolnej histologii) w stadium IB (guz ≥4 cm), II, IIIA (wg 7 edycji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji chirurgicznej z marginesami resekcji potwierdzonymi mikroskopowo jako wolne od choroby (R0), - rak in situ może być obecny na marginesie oskrzeli, - dostępna próbka guza uzyskana podczas resekcji chirurgicznej do oceny ekspresji ligandu programowanej śmierci komórki-1 (PD-L1) metodą immunohistochemii, - brak objawów choroby w badaniu klinicznym i ocenie radiograficznej zgodnie z kryteriami oceny RECIST 1.1, ocenianymi w ramach przeglądu lokalnego po zabiegu chirurgicznym, ale w ciągu 12 tygodni przed randomizacją, - stan sprawności ECOG 0-1, - prawidłowa czynność narządów stwierdzona w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia, - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią, - brak poważnych chorób współistniejących, które w opinii badacza mogłyby utrudniać udział w badaniu i/lub podawanie leczenia, - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Liczba pacjentów 1 177*, w tym 844 (71,7%) wykazywało ekspresję PD-L1 <50%	Pierwszorzędowy: Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS): Pozostałe (wybrane): - oceniane przez badacza DFS w populacji z ekspresją PD-L1 ≥1% w tkance nowotworowej; - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1 ≥50% i ≥1% w tkance nowotworowej, - przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS) przed-stawione dla populacji ogólnej; - bezpieczeństwo

* Łącznie randomizacji zostało poddanych 1 178 pacjentów, ale 1 z nich został wykluczony z badania, ponieważ w trakcie randomizacji nie posiadał pisemnej świadomej zgody;
** Dane zaczerpnięto z Keytruda EPAR: Assessment Report 2023 i ChPL Keytruda;
† wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo.

W ramach badania PEARLS/KEYNOTE-091, do grupy otrzymującej pembrolizumab włączono 590 (50,1%) pacjentów, a do grupy placebo 587 (49,9%). Łącznie 1 010 (85,8%) pacjentów po doszczętnej resekcji guza, otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Uczestnicy bez wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu 12 tygodni od operacji. Uczestnicy, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą, dostawali nie więcej niż cztery cykle chemioterapii, którą rozpoczynano w ciągu 12 tygodni od operacji i otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu co najmniej 3 tygodni, ale nie więcej niż 12 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii. Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano dożylnie.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę poszczególnych badań RCT w rozdz. 4.2.1.2 AKL.

Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091, na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
	PEARLS/KEYNOTE-091
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólna jakość	niskie ryzyko błędu systematycznego

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne PEARLS/KEYNOTE-091 dotyczące leczenia adjuwantowego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 edycji 5klasyfikacji TNM) za pomocą pembrolizumabu w porównaniu do braku leczenia (w badaniu zastosowano placebo). Badanie PEARLS/KEYNOTE-091 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Jednym z ograniczeń tej analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc we wczesnym stadium zaawansowania, w tym brak przeglądów systematycznych, badań obserwacyjnych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Przyczyną powyższego może być fakt, że pembrolizumab w leczeniu adjuwantowym został zarejestrowany stosunkowo niedawno: w USA w styczniu 2023 roku, a w Europie we wrześniu 2023 roku. Podobną zależność odnotowano w trakcie oceny przez AOTMiT terapii atezolizumabem oraz ozymertynibem. Preparaty te, tak samo jak pembrolizumab stosowane są we wczesnym stadium raka płuca i zostały ocenione przez ESMO MCBS na ocenę A. W momencie oceny preparatów, nie były dostępne dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Pomimo tego, obie terapie otrzymały pozytywną rekomendację od Prezesa AOTMiT-u (…).

Analiza kliniczna została oparta na wynikach z drugiej analizy okresowej (IA2, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.), które zostały przedstawione w publikacji O'Brien 2022 oraz na wynikach z trzeciej analizy okresowej (IA3, data odcięcia danych 24.01.2023 r.), opisanych w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024. Przeżycie wolne od choroby zostało opisane w IA2 oraz IA3 i nie było więcej analizowane, ponieważ zostało dla tego punktu końcowego spełnione kryterium osiągnięcia. W przypadku przeżycia całkowitego, wyniki przedstawione w tej analizie klinicznej są niedojrzałe i powinny być zaktualizowane, po opublikowaniu analizy z ostatecznymi wynikami dla badania PEARLS/KEYNOTE-091. Autorzy publikacji O'Brien 2022 wskazują także na konieczność dodatkowych obserwacji pacjentów w celu ustalenia, czy korzyści w zakresie przeżycia bez choroby wynikające ze stosowania pembrolizumabu, przekładają się na korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Należy jednak wspomnieć, że do tej pory pojawiły się terapie, które w trakcie oceny przez AOTMiT nie miały dojrzałych wyników dotyczących przeżycia całkowitego lub nie były one istotne statystycznie. Wśród tych terapii można wymienić leczenie atezolizumabem (Tecentriq) oraz ozymertynibem (Tagrisso).

Kolejnym z ograniczeń tej analizy jest fakt, że badanie PEARLS/KEYNOTE-091 rozpoczęło się w 2015 roku. Do badania włączano uczestników z NDRP w stopniu IB (T2a≥4 cm), II lub IIIA zgodnie z klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworu według 7 klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu opublikowanej przez Union

for International Cancer Control (UICC) i American Joint Committee on Cancer (AJCC) w 2010 roku. Jako czynnik stratyfikacji wykorzystano stopień zaawansowania nowotworu. Podczas prowadzenia badania w styczniu 2017 roku, wraz z publikacją 8 edycji TNM, wprowadzono istotną aktualizację wytycznych 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. Wnioskowana populacja klasyfikowana będzie na podstawie 8. edycji klasyfikacji TNM opublikowanej w 2018 roku. 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. Autorzy publikacji O'Brien 2022 również opisali to w artykule jako jedno z ograniczeń badania. Oczekuje się, że różnica w kryteriach oceny stopnia zaawansowania nie wpłynie na interpretację wyników z badania.

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji ogólnej, populacji, która przyjęła przed podaniem pembrolizumabu chemioterapię uzupełniającą i jeśli to było możliwe dla subpopulacji wykazującą ekspresję PD-L1 <50%. Populacja, która przyjęła chemioterapię adjuwantową i jednocześnie wykazywała ekspresję PD-L1 <50% odpowiada wnioskowanemu wskazaniu. Wyniki dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% są ograniczone i nie zostały przedstawione dla wszystkich punktów końcowych. Wynika to z tego, że dana subpopulacja nie była głównym punktem zainteresowania autorów badania.

W odniesieniu do populacji wnioskowanej, brakuje osobnych wyników skuteczności dla pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową, wykazywali ekspresję PD-L1 <50% i nie mieli mutacji w genie EGFR oraz ALK. Autorzy badania podają, że ograniczeniem analizy był brak wymogu testowania EGFR i ALK, co wykluczyło znacząco analizę podgrup na podstawie statusu EGFR i ALK.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50%, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz przyjęcia przed badaniem chemioterapii adjuwantowej. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji as treated. Populację tą zdefiniowano jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W odniesieniu do populacji wnioskowanej, brakuje osobnych wyników skuteczności dla pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową, wykazywali ekspresję PD-L1 <50% i nie mieli mutacji w genie EGFR oraz ALK.

- Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz przyjęcia przed badaniem chemioterapii adjuwantowej (brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą i wykazywała ekspresję PD-L1 <50%).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy, wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk,* RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference,* RD). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel. Do sczytywania danych z wykresów wykorzystano program WebPlotDigitizer.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 wersji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji, oceniono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: PEARLS/KEYNOTE-091. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem było placebo. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla:

- pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 <50%,
- pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową i jeśli to było możliwe dla pacjentów z tej subpopulacji, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 <50%, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w populacji ogólnej oraz w populacji z ekspresją PD-L1 ≥ 50% w tkance nowotworowej stanowiło pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. Wyniki dla populacji z ekspresją PD-L1 ≥ 50% w tkance nowotworowej nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%.

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival,* OS) w całej populacji ITT było drugorzędowym punktem końcowym. Punkt ten został opisany w drugiej analizie okresowej (ang. *second interim analysis*, IA2, data odcięcia danych: 20.09.2021 r).

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), przy czym jest to eksploracyjny punkt końcowy w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091. Szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.3.1.4.

Populacja ogólna (populacja ITT)

Przeżycie wolne od choroby

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (ang. *second interim analysis*, IA2, data odcięcia: 20.09.2021 r.) z badania PEARLS/KEYNOTE-091, w populacji ogólnej nawrót choroby odnotowano u 212 (36,0%) z 590 uczestników w grupie pembrolizumabu i u 260 (44,0%) z 587 chorych z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,6 mies. (95%CI: 39,2; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 42,0 mies. (95%CI: 31,3; nie uzyskano) w grupie placebo. W odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem uzyskano wynik istotnie statystycznie lepszy w porównaniu do placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,63; 0,91).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – populacja ogólna

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA2)	
	Pembrolizumab (N=590)	Placebo (N=587)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	32,4 (0,6; 68,0)*	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)^	212 (36,0)	260 (44,0)
Mediana DFS (95% CI), m-ce	53,6 (39,2; NU)	42,0 (31,3; NU)
HR (95% CI)	**HR=0,76 (0,63; 0,91)**	
Wskaźnik DFS w ciągu 42 m-cy (95% CI), %^^	54,4 (48,7; 59,8)	49,2 (44,1; 54,1)

CI – przedział ufności, NU – nie uzyskano
* Dane uzupełniono na podstawie ChPL dla Keytruda (ChPL Keytruda);
^Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń jakie wystąpiły w trakcie analizy DFS w populacji ogólnej (ITT) przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Tab. 15 (AKL wnioskodawcy str. 41).
^^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023.

Trzecia analiza okresowa (ang. *third interim analysis*, IA3, data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) według protokołu badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawia ostateczną analizę DFS. Ostatecznie w IA3, w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem uzyskano wynik istotnie statystycznie lepszy w porównaniu do placebo (HR=0,81; 95%CI: 0,68; 0,96). Mediana miesięcy bez nawrotu choroby uległa zwiększeniu zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (odpowiednio: 53,8 i 43,0). W poniższej tabeli przedstawiono porównanie danych dla DFS w populacji ITT z IA2 i IA3.

Tabela 13. Porównanie danych z drugiej analizy okresowej i z trzeciej analizy okresowej dla przeżycia wolnego od choroby w populacji ogólnej (ITT) w badaniu PEARLS/KEYNOTE-091[$].

Parametr	IA2	IA3 (ostatnia analiza dla DFS)
Wystąpienie zdarzenia, n (%)	472 (86,0%)	561 (102,0%)
Zdarzenia w grupie pembrolizumab vs. placebo	35,9% vs. 44,3%	44,7% vs. 50,6%
Mediana DFS (95% CI), m-ce pembrolizumab vs. placebo	53,6 vs. 42,0	53,8 vs. 43,0
HR (95% CI)	**0,76 (0,63; 0,91)**	**0,81 (0,68; 0,96)**

$ Dane zaczerpnięto z Keytruda EPAR: Assessment Report 2023;

Przeżycie całkowite

Do czasu przeprowadzenia IA2 z badania PEARLS/KEYNOTE-091 w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji, wystąpiło 98 (17,0%) zgonów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz 111 (19,0%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach (HR=0,87; 95%CI: 0,67; 1,15; p=0,17). Dane dotyczące OS z drugiej analizy okresowej były niedojrzałe.

W trzeciej analizie okresowej (ang. *third interim analysis*, IA3, data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) wyniki przeżycia całkowitego nie osiągnęły istotności statystycznej. OS będzie nadal badane w następnej analizie.

Tabela 14. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT): przeżycie całkowite (OS)^.

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA2)		PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)	
	Pembrolizumab (N=590)	Placebo (N=587)	Pembrolizumab (N=590)	Placebo (N=587)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	98 (16,6)	111 (18,9)	136 (23,1)	154 (26,2)
Mediana OS (95% CI), m-ce	NU	NU	NU	NU
HR (95% CI)	HR=0,87 (0,67; 1,15)		HR=0,87 (95%CI: 0,69; 1,10)	

CI - przedział ufności, NU - nie uzyskano
^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023.

Populacja wykazująca ekspresję PD-L1 <50%

Przeżycie wolne od choroby

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 <50%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W populacji ogólnej (ITT) łącznie 189 (32,0%) z 590 pacjentów z grupy pembrolizumabu wykazywało ekspresję PD-L1 na poziome 1-49% oraz 190 (32,0%) z 587 grupy placebo. Ekspresję PD-L1 <1% wykazywało 233 (39,0%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 232 (40,0%) z grupy placebo. W obu grupach zostało ocenione przeżycie wolne od choroby (DFS). Łącznie 844 (71,7%) z 1 177 pacjentów wykazało ekspresję PD-L1 <50%.

W drugiej analizie okresowej (publikacja O'Brien 2022, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.) przedstawiono wyniki DFS dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 1-49% oraz <1%. Autorzy publikacji odnotowali wystąpienie zdarzenia w trakcie analizy DFS u 89 (38,2%) z 233 pacjentów leczonych pembrolizumabem w grupie PD-L1 <1% w porównaniu do 106 (45,7%) z 232 z grupy placebo z taką samą ekspresją PD-L1. Ryzyko nawrotu choroby było niższe w grupie pacjentów przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR=0,78; 95%CI: 0,58; 1,03). Z kolei w grupie pacjentów, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 na poziomie 1-49% i przyjmowali pembrolizumab, u 69 (36,5%) z 189, zaobserwowano wystąpienie zdarzenia w trakcie analizy DFS w porównaniu do 91 (47,9%) z 190 pacjentów

w grupie placebo z taką samą ekspresją PD-L1. Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,67; 95%CI: 0,48; 0,92).

W AKL wnioskodawcy w Tab. 17 przedstawiono wyniki z trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 1-49%, jak i z PD-L1 <1% (str. 42). W grupie pacjentów PD–L1 1-49%, ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98). Z kolei w grupie pacjentów z PD–L1 <1%, ryzyko nawrotu choroby było niższe w grupie pacjentów przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR=0,84; 95%CI: 0,64; 1,09).

W trzeciej analizie okresowej przedstawiono także wyniki skumulowane dla populacji wykazującej ekspresję PD–L1 <50% (patrz tabela poniżej). Łącznie w badaniu pacjentów, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 <50% było 422 zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i w grupie placebo. Wśród nich w trakcie analizy DFS u 199 (47,2%) z grupy pembrolizumabu zaobserwowano wystąpienie zdarzenia, a w grupie placebo u 222 (52,6%). Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96).

Tabela 15. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji PD-L1 <50% (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)	
	Pembrolizumab	Placebo
PD-L1 <50%	**N=422**	**N=422**
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	199 (47,2)	222 (52,6)
HR (95% CI)	**HR=0,79 (0,65; 0,96)**	

CI – przedział ufności
^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023.

Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

Przeżycie wolne od choroby

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 zgodnie z kryteriami włączenia, chemioterapia adjuwantowa nie była obowiązkowa, ale rozważano ją u pacjentów w stadium zaawansowania choroby IB (T ≥ 4 cm) i zdecydowanie ją zalecano w stadium II i IIIA, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 ponad 86% wszystkich pacjentów po całkowitej resekcji otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Chemioterapia adjuwantowa jest jednym z kryteriów włączenia do leczenia za pomocą pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym wyniki dla tej subpopulacji zostały zaprezentowane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) w grupie pacjentów z populacji ogólnej (populacja ITT), która przyjęła chemioterapię adjuwantową z badania PEARLS/KEYNOTE-091.

W trzeciej analizie okresowej (data odcięcia danych:24.01.2023 r.) przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ITT, która przyjęła przed badaniem chemioterapię adjuwantową. Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91). Wyniki porównania DFS w obu grupach leczonych przedstawiono w AKL wnioskodawcy na Ryc. 6 (str. 45).

Tabela 16. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)	
	Pembrolizumab (N=506)	Placebo (N=504)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	225 (44,5)	262 (52,0)
Mediana DFS (95% CI), m-ce	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)
HR (95% CI)	**HR=0,76 (0,64; 0,91)**	
Wskaźnik DFS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %	78,7 (74,8; 82,1)	71,0 (66,8; 74,7)

CI – przedział ufności
^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023.

Przeżycie całkowite

W trzeciej analizie okresowej (IA3) (data odcięcia danych 24.01.2023 r.) przeżycie całkowite (OS) oceniano także w subpopulacji, jaką byli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania po całkowitej resekcji i którzy przed rozpoczęciem badania PEARLS/KEYNOTE-091 przyjęli chemioterapię adjuwantową.

W czasie przeprowadzania tej analizy wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01). Wyniki porównania OS w obu grupach leczonych z IA3 przedstawiono w AKL wnioskodawcy na Ryc. 11 (AKL str. 51).

Tabela 17. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w populacji ogólnej (ITT), która przyjęła chemioterapię uzupełniającą: całkowite (OS)^.

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)	
	Pembrolizumab (N=506)	Placebo (N=504)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	113 (22,3)	138 (27,4)
Mediana OS (95% CI), m-ce	NU (NU; NU)	NU (NU; NU)
HR (95% CI)	HR=0,79 (0,62; 1,01)	
Wskaźnik OS w ciągu 12 m-cy (95% CI), %	95,6 (93,4; 97,1)	95,0 (92,7; 96,6)

CI – przedział ufności, NU – nie uzyskano; ^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda® EPAR: Assessment Report 2023.

Populacja z PD-L1 <50% przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

Przeżycie wolne od choroby

Populacja z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej oraz wykazująca ekspresję PD-L1 <50% stanowi populację wnioskowaną.

Trzecia analiza okresowa (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiają wyniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą i wykazywały następujące ekspresje PD-L1: <1%, 1-49%, <50%.

W każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem nastąpiła istotna statystycznie redukcja ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do placebo. W grupie PD-L1 <1% parametr HR=0,75 (95%CI: 0,56; 0,99), w grupie PD-L1 1-49% parametr HR=0,70 (95%CI: 0,51; 0,96) oraz w grupie PD-L1 <50% parametr HR=0,72; (95%CI: 0,59; 0,89). Szczegółowe dane dotyczące skuteczność leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby w zależności od analizowanej subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Tab. 20 (AKL str. 46).

Tabela 18. Skuteczność leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo w subpopulacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą w zależności od ekspresji PD-L1 (populacja ITT): przeżycie wolne od choroby (DFS)^.

Parametr	PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3)	
	Pembrolizumab	Placebo
PD-L1 <50%	**N=363**	**N=363**
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	168 (46,3)	199 (54,8)
HR (95% CI)	**HR=0,72 (0,59; 0,89)**	

CI – przedział ufności; ^ Dane uzupełnione na podstawie Keytruda EPAR: Assessment Report 2023.

Przeżycie całkowite

W trzeciej analizie okresowej (IA3) (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) analizowano przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania, wykazujących ekspresję PD-L1 <1%, 1-49% i <50%, po całkowitej resekcji oraz chemioterapii uzupełniającej. Mediany przeżyć całkowitych dla tych subpopulacji nie są znane. Redukcja ryzyka zgonu została odnotowana w każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo, przy czym jedynie w podgrupie pacjentów z PD-L1 <50% wynik był istotny statystycznie. W grupie PD-L1 <1% parametr HR=0,78 (95%CI: 0,53; 1,14), w grupie PD-L1 1-49% parametr HR=0,69 (95%CI: 0,45; 1,08) oraz w grupie PD-L1 <50% parametr HR=0,74 (95%CI: 0,55; 0,98). Wyniki porównania OS w analizowanych subpopulacjach leczonych pembrolizumabem lub placebo przedstawiono w AKL na Ryc. 12 i Ryc. 13 (AKL str. 52-53).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane ogółem

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o publikację O'Brien 2022 - główna publikacja badania PEARLS/KEYNOTE-091. Wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono dla populacji *as treated* tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej. W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,7 mies. (zakres: 0,03-18,86) w grupie pembrolizumabu i 11,8 mies. (zakres: 0,03-18,10) w grupie placebo.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 96,0% pacjentów z grupy leczonych pembrolizumabem i u 91,0% pacjentów z grupy placebo. Z grupy osób leczonych pembrolizumabem, 34,0% z nich doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących placebo, u 26,0% z nich odnotowano zdarzenie 3.-5. stopnia.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,05, 95%CI: 1,02; 1,09). Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58), a także ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,58; 95%CI: 1,25; 2,00).

Tabela 19. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do placebo: zdarzenia niepożądane ogółem.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab			Placebo			RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		
Jakiekolwiek AE	556	580	96,0	529	581	91,0	**1,05 (1,02; 1,09)**	**0,05 (0,02; 0,08)**
Jakiekolwiek AE 1.-2. stopnia	358	580	62,0	379	581	65,0	0,95 (0,87; 1,03)	-0,04 (-0,09; 0,02)
Jakiekolwiek AE 3.-5. stopnia	198	580	34,0	150	581	26,0	**1,32 (1,11; 1,58)**	**0,08 (0,03; 0,14)**
Ciężkie AE*	142	580	24,0	90	581	15,0	**1,58 (1,25; 2,00)**	**0,09 (0,04; 0,14)**

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono również zestawienie częstych zdarzeń niepożądanych – patrz Tab. 26 (AKL wnioskodawcy str. 57-60).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z analizowanych grup, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem zarówno w 1.-2. stopniu, jaki i 3.-5. (odpowiednio RR=1,25; 95%CI: 1,12; 1,39 i RR=3,53; 95%CI: 2,30; 5,42).

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń jak: niedoczynność tarczycy (RR=5,96; 95%CI: 3,72; 9,55), świąd (RR=1,78; 95%CI: 1,32; 2,40), biegunka (RR=1,48; 95%CI: 1,04; 2,11), nadczynność tarczycy (RR=3,54; 95%CI: 2,02; 6,21), ból stawów (RR=1,75; 95%CI: 1,12; 2,75), wysypka plamisto-grudkowa (RR=2,70; 95%CI:1,44; 5,04) oraz wysypka (RR=1,94; 95%CI: 1,10; 3,45). Wszystkie powyżej wymienione zdarzenia związane z leczeniem odnoszą się do stopnia 1.-2.

Wśród zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą, która otrzymała pembrolizumab, a grupą placebo.

Tabela 20. Porównanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem z placebo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u ≥5% w którejkolwiek z analizowanych grup.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab			Placebo			RR (95% CI)	RD (95% CI),
	n	N	%	n	N	%		
Jakiekolwiek AE 1.-2. stopnia	348	580	60,0	280	581	48,2	**1,25 (1,12; 1,39)**	**0,12 (0,06; 0,17)**
Jakiekolwiek AE 3.-5. stopnia	88	580	15,2	25	581	4,3	**3,53 (2,30; 5,42)**	**0,11 (0,08; 0,14)**
Niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia	113	580	19,5	19	581	3,3	**5,96 (3,72; 9,55)**	**0,16 (0,13; 0,20)**
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	1	580	0,2	0	581	0,0	3,01 (0,12; 73,62)	0,00 (0,00; 0,01)
Świąd 1.-2. stopnia	103	580	17,8	58	581	10,0	**1,78 (1,32; 2,40)**	**0,08 (0,04; 0,12)**
Świąd 3.-5. stopnia	1	580	0,2	2	581	0,3	0,50 (0,05; 5,51)	0,00 (-0,01; 0,00)
Biegunka 1.-2. stopnia	68	580	11,7	46	581	7,9	**1,48 (1,04; 2,11)**	**0,04 (0,00; 0,07)**
Biegunka 3.-5. stopnia	6	580	1,0	1	581	0,2	6,01 (0,73; 49,77)	0,01 (0,00; 0,02)
Zmęczenie 1.-2. stopnia	60	580	10,3	50	581	8,6	1,20 (0,84; 1,72)	0,02 (-0,02; 0,05)
Zmęczenie 3.-5. stopnia	2	580	0,3	3	581	0,5	0,67 (0,11; 3,98)	0,00 (-0,01; 0,01)
Nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia	53	580	9,1	15	581	2,6	**3,54 (2,02; 6,21)**	**0,07 (0,04; 0,09)**
Nadczynność tarczycy 3.-5. stopnia	2	580	0,3	0	581	0,0	5,01 (0,24; 104,11)	0,00 (0,00; 0,01)
Ból stawów 1.-2. stopnia	49	580	8,4	28	581	4,8	**1,75 (1,12; 2,75)**	**0,04 (0,01; 0,06)**
Ból stawów 3.-5. stopnia	3	580	0,5	1	581	0,2	3,01 (0,31; 28,81)	0,00 (0,00; 0,01)
Wysypka plamisto-grudkowa 1.-2. stopnia	35	580	6,0	13	581	2,2	**2,70 (1,44; 5,04)**	**0,04 (0,02; 0,06)**
Wysypka plamisto-grudkowa 3.-5. stopnia	3	580	0,5	0	581	0,0	7,01 (0,36; 135,46)	0,01 (0,00; 0,01)
Wysypka 1.-2. stopnia	33	580	5,7	17	581	2,9	**1,94 (1,10; 3,45)**	**0,03 (0,00; 0,05)**
Wysypka 3.-5. stopnia	2	580	0,3	0	581	0,0	5,01 (0,24; 104,11)	0,00 (0,00; 0,01)
Zwiększona aktywność amintransferazy alaniny 1.-2. stopnia	29	580	5,0	22	581	3,8	1,32 (0,77; 2,27)	0,01 (-0,01; 0,04)
Zwiększona aktywność amintransferazy alaniny 3.-5. stopnia	4	580	0,7	2	581	0,3	2,00 (0,37; 10,90)	0,00 (0,00; 0,01)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W ramach AKL wnioskodawcy zestawiono w Tab. 28 (AKL wnioskodawcy str. 63) częstość występowania zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym, niezależnie od częstości występowania, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Potencjalne zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym zostały zdefiniowanego przez sponsora badania.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew odnotowano u 226 (39%) z 580 uczestników leczonych pembrolizumabem, w tym 46 (8%) chorych doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród pacjentów z grupy placebo, u 75 (13%) z 581, odnotowano zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym, z czego 11 (2%) z nich doświadczyło zdarzenia o stopniu 3.-5.

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym zarówno o stopniu 1.-2., jak i 3.-5. (odpowiednio RR=2,82; 95%CI: 2,17; 3,66 oraz RR=4,19; 95%CI: 2,19; 8,01), niedoczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60), nadczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08), zapalenia pęcherzyków płucnych o stopniu 1.-2. (RR=2,47; 95%CI: 1,31; 4,65) i ciężkich reakcji skórnych 3.-5. stopnia RR=5,51 (95% CI: 1,23; 24,75).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 221 (38%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 145 (25%) w grupie placebo. Leczenie pembrolizumabem wiązało się ze statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w porównaniu do braku leczenia (RR=1,53; 95%CI: 1,28; 1,82).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia

W AKL wnioskodawcy (Tab. 30, str. 65) przedstawiono zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zaprzestania leczenia wśród pacjentów przyjmujących pembrolizumab lub placebo, niezależenie od częstości występowania. Łączenie u 115 (20%) z 580 pacjentów z grupy pembrolizumabu odnotowano zdarzenia prowadzące do zaprzestania leczenia. Z kolei w grupie placebo zdarzeń tych doznało 34 (6%) pacjentów z 581. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo, wiązało się istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia (RR=3,39; 95%CI: 2,35; 4,88) i zapalenia pęcherzyków płucnych (RR=5,26; 95%CI: 1,82; 15,23).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W AKL wnioskodawcy (Tab. 31, str. 67) przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta. Wśród tych zdarzeń można wyróżnić zgon z jakiejkolwiek przyczyny, związaną z leczeniem i o podłożu immunologicznym.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 11 (2%) pacjentów leczonych pembrolizumabem i 6 (1%) pacjentów z grupy placebo (RR=1,84; 95%CI: 0,68; 4,93). Wśród pacjentów z grupy pembrolizumabu, 4 (1%) z nich zmarło z powodu zdarzeń związanych z leczeniem (RR=9,02; 95% CI: 0,49; 167,08). Jeden z nich zmarł na skutek wstrząsu kardiogennego i zapalenia mięśnia sercowego, drugi z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mięśnia sercowego, trzeci z powodu zapalenia płuc i czwarty z powodu nagłej śmierci. Żaden zgon nie został przypisany leczeniu w grupie placebo.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji 05.11.2024)

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7 631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. Co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. 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 podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych 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.

źródło: ChPL Keytruda

URPL

Do dnia 16.01.2025 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu.

FDA

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje (aktualne na dzień 16.01.2025 r.) o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. *ocular toxicities including vision loss and retinal detachment*). Od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. *cytokine release syndrome*) oraz gruźlicą (ang. *tuberculosis*). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniejącym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *necrotizing fasciitis*), a od lipca do września zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*). Od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. *keratoacanthoma*).

źródło: www.fda.gov

Według danych z systemu FEARS (dostęp 16.01.2025 r.), w latach 2014-2024 odnotowano 46 947 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku – 9 410 (20,04%). W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (14,2%), zgonu (6,8%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,1%).

źródło: FAERS 2024

W dokumencie *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION,* w rozdziale *WARNINGS AND PRECAUTIONS*, zwrócono uwagę na reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, które mogą być ciężkie lub śmiertelne, mogą wystąpić w dowolnym układzie narządów lub tkance, w tym immunologiczne zapalenie płuc, immunologiczne zapalenie okrężnicy, immunologiczne zapalenie wątroby, immunologiczne endokrynopatie, immunologiczne zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek, immunologiczne zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek, dermatologiczne reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym, oraz odrzucenie przeszczepu narządów.

Według rozdziału *ADVERSE REACTIONS*, w przypadku monoterapii najczęstsze działania niepożądane (zgłaszane u ≥20% pacjentów) były następujące: zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel, zmniejszony apetyt, świąd, duszność, zaparcia, ból, ból brzucha, nudności i niedoczynność tarczycy.

źródło: FDA Keytruda

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) poświęconej preparatowi Keytruda przedstawiono informacje o ryzyku towarzyszącemu stosowaniu preparatu Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Keytruda są w większości związane z aktywnością układu odpornościowego, co może powodować stany zapalne narządów i tkanek i mogą być poważne, chociaż większość działań niepożądanych ustępuje po zastosowaniu odpowiedniego leczenia lub odstawieniu leku Keytruda. Najczęstsze działania niepożądane leku Keytruda podawanego w monoterapii (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 5 osób) to zmęczenie, nudności (mdłości) i biegunka. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były reakcje immunologiczne i ciężkie reakcje związane z infuzją. Dodatkowe działania niepożądane mogą wystąpić, gdy lek Keytruda jest stosowany z innymi lekami przeciwnowotworowymi, chemioterapią lub chemioradioterapią.

źródło: EMA Keytruda

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 wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysisNa)

Horyzont

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim. Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-091, wynosił 64,3 lat – oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 35,7 lat.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

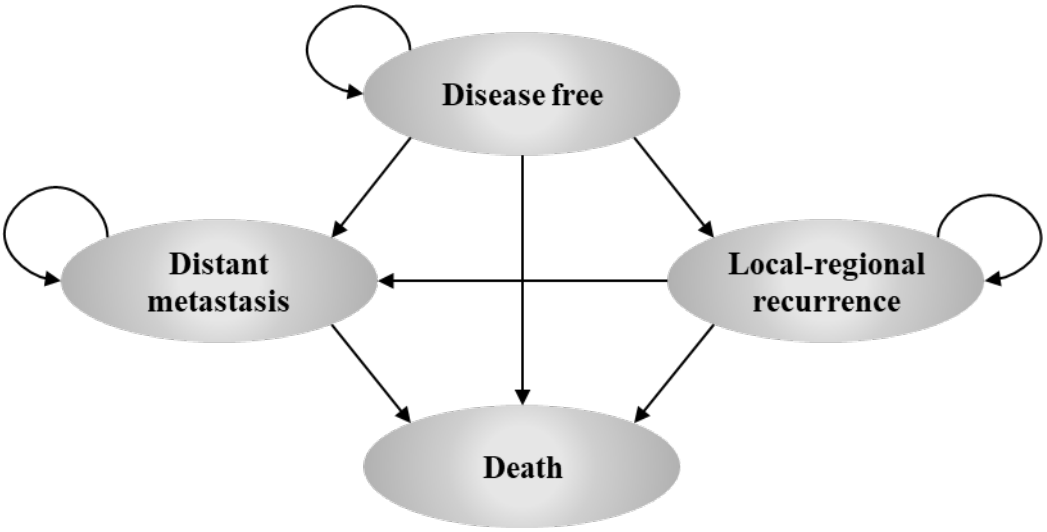
Porównanie

Terapię pembrolizumabem porównano z zastosowaniem placebo rozumianym jako brak leczenia.

Struktura modelu

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel zaimplementowano czterostanowy, kohortowy model Markova (stan wolny od choroby, stan miejscowej wznowy, stan przerzutów odległych, zgon).

Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników badania KEYNOTE-091 oraz dodatkowych źródeł danych, m.in. rejestru SEER-Medicare.



Rysunek 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Podstawą oszacowania

prawdopodobieństw są dane z badania KEYNOTE-091. W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy określone zostały wyniki prawdopodobieństwa:

- przejścia ze stanu wolnego od choroby do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu;
- przejścia ze stanu miejscowej wznowy do przerzutów odległych i zgonu;
- przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu;

Na podstawie danych z KEYNOTE-091 nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństw przejść ze stanu LR/P do DM lub do zgonu. Celem ich oszacowania wykorzystano dane z rzeczywistej praktyki, pochodzące z rejestru SEER-Medicare (USA).

W modelu ekonomicznym zostały uwzględnione również zdarzenia niepożądane występujące wyłącznie w ramach terapii adjuwantowej.

Uwzględnione koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W scenariuszu podstawowym analizy dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniu KEYNOTE-091, a także wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniach KEYNOTE-189/407, oraz dodatkowych danych z literatury.

W modelu ekonomicznym użyteczności dla stanów zdrowia wolnego od choroby, z miejscową wznową oraz z przerzutami odległymi (pierwsza linia leczenia) uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-091 dla pojedynczych pacjentów oraz z zastosowaniem polskiego algorytmu *value set*. Użyteczności dla stanu przerzutów odległych w drugiej linii leczenia pochodziły natomiast z wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zastosowanego w badaniach KEYNOTE-189/407 i z zastosowaniem amerykańskiego algorytmu *value set;*

W celu uwzględnienia w modelu zmniejszenia użyteczności wynikającej ze starzenia się kohorty pacjentów w czasie zastosowany został algorytm opisany przez Ara et al. (Ara 2010).

Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostało zaimplementowane w modelu ekonomicznym jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Zmniejszenie użyteczności zostało obliczone w każdym ramieniu leczenia jako funkcja częstości występowania zdarzeń niepożądanych, czasu ich trwania, średniej liczby epizodów na pacjenta oraz szacowanego zmniejszenia użyteczności związanego z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia wg wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-091.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PEMBR	OBS/PLC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	276 581	
Z RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce obserwacji (placebo) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł 276 581 zł/QALY w wariancie bez RSS

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono oszacowaną przez wnioskodawcę wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[1], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla wartości ICUR z analizy podstawowej.

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 lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, wynosi 10 254,96 zł.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - KEYTNOTE-091, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem stanowiącym placebo w zakresie punktu końcowego zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – scenariuszową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości (symulacja Monte Carlo). Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 3.2.1 oraz 3.2.2 AE wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, iż w związku z pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaktualizował wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, które załączył do dokumentu stanowiącego odpowiedź na pismo ws. minimalnych.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 50 scenariuszy. W

[1] 217 641 zł/QALY - zgodnie z aktualnym komunikatem Prezesa GUS (GUS 2024)

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona PSA wykazała prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej równe [redacted] (w wariancie uwzględniającym RSS).

[redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**TAK**	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	**TAK**	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
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**	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do placebo.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywotnim.
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**	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**TAK**	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	**TAK**	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4, AE wnioskodawcy)

- *„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-091. Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Proponowana terapia ma być stosowana z zamiarem radykalnego leczenia, dlatego założono, że horyzont dożywotni będzie odpowiedni, by uwzględnić spodziewane efekty kliniczne tej terapii. Ponadto zastosowanie horyzontu dożywotniego jest spójne z innymi horyzontami w ocenianych przez Agencję AOTMiT wnioskach o refundację leków w leczeniu wczesnego raka płuca (ozymertynib, 37 lat, AOTMiT 18/2022). 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 wolne od choroby.*
- *Wyniki badania KEYNOTE-091 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-091. 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 adjuwantowa nie będzie miała trwałych korzyści klinicznych po kolejnych nawrotach. Natomiast zgodnie z wynikami OS badania KEYNOTE-091 na obecnym etapie zgromadzonych danych (IA3) ramię z pembrolizumabem wykazało liczbowo korzyść w porównaniu z placebo (HR: 0,79; 95% CI: 0,61-1,01).*
- *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."*

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii PEMBR uwzględniono PLC, stanowiący obserwację. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W KEYNOTE-091 monitorowanie z danych obrazowych kończono po wystąpieniu u pacjenta pierwszego zdarzenia nawrotu, w związku z czym w badaniu nie były dostępne dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństwa przejść ze stanu LR/P (wznowa lokalna/progresja) do stanów DM (przerzuty odległe) lub zgonu. Prawdopodobieństwa przejść między ww. stanami oszacowano na podstawie danych pochodzących z rejestru SEER-Medicare, prowadzonego w USA. Wykorzystanie tych danych wiąże się z ograniczeniami:

- Różnice w specyfice badań klinicznych oraz rejestrów rzeczywistej praktyki prowadzą do istotnej heterogeniczności metodologicznej;
- Ze względu na różnice ekonomiczne, społeczne oraz systemowe, dane pochodzące z rejestru prowadzonego w USA mogą nie być odpowiednie do szacowania potencjalnej skuteczności interwencji w warunkach polskiej praktyki;
- Dane zawarte w SEER-Medicare zbierane były w latach 2007-2019. Dane pochodzące z początku okresu obserwacji mogą nie odpowiadać standardom współczesnej praktyki klinicznej.

Najważniejszymi ograniczeniami AE były m.in. konieczna ekstrapolacja długoterminowego przeżycia pacjentów, ponieważ okres obserwacji w badaniu KEYNOTE-091 był krótszy niż przyjęty horyzont dożywotni analizy ekonomicznej. Ponadto, był brak możliwości bezpośredniego oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami miejscowej wznowy (LR/P) i przerzutów odległych (DM) z powodu ograniczeń w protokole badania, co wymagało kalibracji na podstawie danych z innych źródeł oraz założenia o braku trwałych korzyści po kolejnych nawrotach. Trzecie ograniczenie dotyczy oszacowania kosztów leczenia kolejnych linii w chorobie przerzutowej. Z powodu braku ogólnopolskich danych wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, co pozwoliło zbliżyć oszacowania do polskiej praktyki klinicznej.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano m.in. z informacji od wnioskodawcy (dot. ceny leku Keytruda), obwieszczenia MZ, danych DGL, danych ze sprawozdania NFZ, obwieszczenia i zarządzeń NFZ, informacji raportowane w systemie JGP. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2024 r.).

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wg wnioskodawcy, walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Wpisywano wartości skrajne, nie ujawniono błędów w formułach.

W ramach walidacji konwergencji, w toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanej populacji.

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne. Na podstawie pozytywnej oceny walidacji dokonano ekstrapolacji krzywych DFS i OS.

Najważniejszymi ograniczeniami modelu ekonomicznego były: konieczność ekstrapolacji danych (krótszy horyzont czasowy w badaniu KEYNOTE-716) oraz brak wyników dla OS w badaniu rejestracyjnym, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie go do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon.

5.3.4. 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. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Horyzont czasowy

2-letni

Perspektywa analizy

Płatnika publicznego

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz nowy analizowano w 3 możliwych wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależnych od szacowanej liczny zachorowań na raka płuca w Polsce oraz odsetka pacjentów z rozpoznaniem NDRP.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Szacunki wielkości populacji docelowej oparto o dane zgromadzone w KRN, dane literaturowe (Zbytniewski 2023, Melosky 2022, KEYNOTE 091, „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów"), opinie ekspertów uzyskane przez wnioskodawcę oraz założenia własne. Przyjęte parametry wraz z oszacowaniami przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły dotyczące metodyki oszacowań populacji przedstawiono w rozdziale 2.1.2 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 23. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej w latach 2025-2026

Parametr	Odsetek	Źródło	2025	2026
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Parametr	Odsetek	Źródło	2025	2026
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty testowania obecności mutacji genów EGFR, ALK, ROS1 i ekspresji PD-L1.

Udziały w rynku

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że 100% pacjentów, którzy obecnie nie otrzymują aktywnego leczenia, rozpocznie leczenie pembrolizumabem.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min- max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	119 592 563	170 195 408	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. 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	-
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	-
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?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramieniu komparatora (obserwacji) przyjęto roczny koszt monitorowania pacjenta równy 0. Ze względu na charakterystykę populacji wnioskowanej (zaawansowany rozwój choroby, przebyte inwazyjne zabiegi) w opinii analityków Agencji rzeczywisty koszt monitorowania jest wyższy niż przyjęty w analizie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. W analizie wrażliwości odsetka pacjentów, u których dokonuje się całkowitej resekcji nowotworu oraz zmianę odsetka pacjentów nieleczonych wcześniej neoadjuwantowo.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.7 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki minimalnego i maksymalnego scenariuszy wpływu na budżet. Wariant z RSS

Parametr	Istniejący		Nowy		Wynik inkrementalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz maksymalny						
Koszty leku - pembrolizumabu						
Koszty całkowite						
Scenariusz minimalny						
Koszty leku - pembrolizumabu						
Koszty całkowite						

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)" zgłosiła ekspertka ankietowana przez Agencję. Uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zgłoszone uwagi do programu lekowego przez ankietowanych ekspertów

Część programu lekowego	Uwagi
	Dr n. med Joanna Streb, Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	*Kryteria kwalifikacji obejmują staging wg 8 edycji TNM, zaś w badaniu wykorzystana była 7 edycja TNM. Według mojej wiedzy zaproponowane kryteria odnośnie do stagingu są jednak spójne i obejmują odpowiednią docelową grupę chorych jeżeli chodzi o stopień zaawansowania chorób.*
Określenie czasu leczenia w programie	*Zwracam uwagę, że 18 podań leku obejmuje podania co 3 tygodnie (54 tygodnie — około rok terapii), a lek można podawać wg ChPL także co 6 tygodni, co przekłada się na odpowiednio mniejszą liczbę podań i odciążenie personelu szpitala. Należałoby to doprecyzować w programie.*
Kryteria wyłączenia z programu	*Brak uwag.*
Dawkowanie	*Zwracam uwagę, że 18 podań leku obejmuje podania co 3 tygodnie (54 tygodnie — około rok terapii), a lek można podawać wg ChPL także co 6 tygodni, co przekłada się na odpowiednio mniejszą liczbę podań i odciążenie personelu szpitala. Należałoby to doprecyzować w programie.*
Monitorowanie programu	*Brak uwag.*
Części programu dotyczące pozostałych leków	*Brak uwag.*
Inne	*Brak uwag.*

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda we wskazaniu rak płuca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.01.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych keytruda oraz pembrolizumabu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda/pembrolizumab

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2024	w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca, u osób dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny	**Rekomendacja: pozytywna** Rekomendację oparto o stwierdzoną korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania pembrolizumabu w miejsce komparatora („brak leczenia").
SMC 2024	w leczeniu dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i otrzymaniu chemioterapii opartej na platynie	**Rekomendacja: pozytywna** Rekomendowane jest stosowane pembrolizumabu w populacji dorosłych pacjentów których guzy wykazują ekspresję PD-L1 poniżej 50% (TPS <50%).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda w monoterapii w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca, obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano informacji na temat poziomu refundacji

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2024 znak PLR.4500.3227.2024.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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 26.11.2024, znak OT.423.1.62.2024.5.MPK. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.01.2025 r.

Problem zdrowotny

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

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.

W płucach może się rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Rak płuca stanowi zdecydowaną większość nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. Rocznie), jak i liczby zgonów. W Europie rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów.

Alternatywne 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., w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: afatynib, alektynib, atezolizumab, brygatynib, cemipilimab, kryzotynib, durwalumab, entrektynib, ipilimumab, lorlatynib, nintedanib, niwolumab ozymertynib, pembrolizumab, sotorasib.

Mając na uwadze, że kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego obejmują chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50%, należy uznać że nie istnieje refundowana technologia alternatywna, którą można zastosować w ocenianej grupie pacjentów.

Wybór komparatora w postaci placebo/braku leczenia należy uznać na zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania (według 7 wersji klasyfikacji TNM) po całkowitej resekcji, oceniono na

podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: PEARLS/KEYNOTE-091. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem było placebo.

Populacja ogólna (populacja ITT)

Do czasu przeprowadzenia drugiej analizy okresowej (ang. *second interim analysis*, IA2, data odcięcia danych: 20.09.2021 r.) z badania PEARLS/KEYNOTE-091, w populacji ogólnej nawrót choroby odnotowano u 212 (36,0%) z 590 uczestników w grupie pembrolizumabu i u 260 (44,0%) z 587 chorych z grupy placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby wynosiła 53,6 mies. (95%CI: 39,2; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu, w porównaniu do 42,0 mies. (95%CI: 31,3; nie uzyskano) w grupie placebo. W odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem uzyskano wynik istotnie statystycznie lepszy w porównaniu do placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,63; 0,91).

Trzecia analiza okresowa (ang. *third interim analysis*, IA3, data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) według protokołu badania PEARLS/KEYNOTE-091 przedstawia ostateczną analizę DFS. Ostatecznie w IA3, w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem uzyskano wynik istotnie statystycznie lepszy w porównaniu do placebo (HR=0,81; 95%CI: 0,68; 0,96). Mediana miesięcy bez nawrotu choroby uległa zwiększeniu zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (odpowiednio: 53,8 i 43,0).

Do czasu przeprowadzenia IA2 z badania PEARLS/KEYNOTE-091, wystąpiło 98 (17,0%) zgonów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz 111 (19,0%) w grupie placebo. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach (HR=0,87; 95%CI: 0,67; 1,15; p=0,17). W trzeciej analizie okresowej (IA3) wyniki przeżycia całkowitego nie osiągnęły istotności statystycznej. OS będzie nadal badane w następnej analizie.

Populacja wykazująca ekspresję PD-L1 <50%

W populacji ogólnej (ITT) łącznie 844 (71,7%) z 1 177 pacjentów wykazało ekspresję PD-L1 <50%.

W drugiej analizie okresowej (IA2) przedstawiono wyniki DFS dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 1-49% oraz <1%. W grupie pacjentów, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 na poziomie 1-49% ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,67; 95%CI: 0,48; 0,92). Natomiast w grupie PD-L1 <1% ryzyko nawrotu choroby było niższe w grupie pacjentów przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR=0,78; 95%CI: 0,58; 1,03).

W trzeciej analizie okresowej dla subpopulacji pacjentów z PD–L1 1-49%, ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,74; 95%CI: 0,55; 0,98). Z kolei w grupie pacjentów z PD–L1 <1%, ryzyko nawrotu choroby było niższe w grupie pacjentów przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do placebo, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR=0,84; 95%CI: 0,64; 1,09). Wyniki skumulowane dla populacji wykazującej ekspresję PD–L1 <50% wskazują, iż ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,65; 0,96).

Populacja przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 ponad 86% wszystkich pacjentów po całkowitej resekcji otrzymało chemioterapię uzupełniającą.

W trzeciej analizie okresowej przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji ITT, która przyjęła przed badaniem chemioterapię adjuwantową. Ryzyko nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu do grupy placebo (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91).

W subpopulacji pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania PEARLS/KEYNOTE-091 przyjęli chemioterapię adjuwantową oceniano także przeżycie całkowite (OS). W czasie przeprowadzania tej analizy wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01).

Populacja z PD-L1 <50% przyjmująca chemioterapię uzupełniającą przed badaniem

Populacja z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB, II lub IIIA po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej oraz wykazująca ekspresję PD-L1 <50% stanowi populację wnioskowaną.

Trzecia analiza okresowa przedstawiaja wyniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą i wykazywały następujące ekspresje PD-L1: <1%, 1-49%, <50%. W każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem nastąpiła istotna statystycznie redukcja ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do placebo. W grupie PD-L1 <1% parametr HR=0,75 (95%CI: 0,56; 0,99),

w grupie PD-L1 1-49% parametr HR=0,70 (95%CI: 0,51; 0,96) oraz w grupie PD-L1 <50% parametr HR=0,72; (95%CI: 0,59; 0,89).

W trzeciej analizie okresowej analizowano przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II lub IIIA stadium zaawansowania, wykazujących ekspresję PD-L1 <1%, 1-49% i <50%, po całkowitej resekcji oraz chemioterapii uzupełniającej. Mediany przeżyć całkowitych dla tych subpopulacji nie są znane. Redukcja ryzyka zgonu została odnotowana w każdej z 3 analizowanych subpopulacji w wyniku leczenia pembrolizumabem w porównaniu do placebo, przy czym jedynie w podgrupie pacjentów z PD-L1 <50% wynik był istotny statystycznie. W grupie PD-L1 <1% parametr HR=0,78 (95%CI: 0,53; 1,14), w grupie PD-L1 1-49% parametr HR=0,69 (95%CI: 0,45; 1,08) oraz w grupie PD-L1 <50% parametr HR=0,74 (95%CI: 0,55; 0,98).

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o publikację O'Brien 2022 - główna publikacja badania PEARLS/KEYNOTE-091.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 96,0% pacjentów z grupy leczonych pembrolizumabem i u 91,0% pacjentów z grupy placebo. Z grupy osób leczonych pembrolizumabem, 34,0% z nich doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących placebo, u 26,0% z nich odnotowano zdarzenie 3.-5. stopnia.

W badaniu PEARLS/KEYNOTE-091 odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,05, 95%CI: 1,02; 1,09). Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58), a także ciężkiego zdarzenia niepożądanego (RR=1,58; 95%CI: 1,25; 2,00).

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia następujących związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych stopnia 1.-2: niedoczynność tarczycy (RR=5,96; 95%CI: 3,72; 9,55), świąd (RR=1,78; 95%CI: 1,32; 2,40), biegunka (RR=1,48; 95%CI: 1,04; 2,11), nadczynność tarczycy (RR=3,54; 95%CI: 2,02; 6,21), ból stawów (RR=1,75; 95%CI: 1,12; 2,75), wysypka plamisto-grudkowa (RR=2,70; 95%CI:1,44; 5,04) oraz wysypka (RR=1,94; 95%CI: 1,10; 3,45).

Leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym zarówno o stopniu 1.-2., jak i 3.-5. (odpowiednio RR=2,82; 95%CI: 2,17; 3,66 oraz RR=4,19; 95%CI: 2,19; 8,01), niedoczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=4,42; 95%CI: 2,95; 6,60), nadczynności tarczycy o stopniu 1.-2. (RR=3,59; 95%CI: 2,13; 6,08), zapalenia pęcherzyków płucnych o stopniu 1.-2. (RR=2,47; 95%CI: 1,31; 4,65) i ciężkich reakcji skórnych 3.-5. stopnia RR=5,51 (95% CI: 1,23; 24,75).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 11 (2%) pacjentów leczonych pembrolizumabem i 6 (1%) pacjentów z grupy placebo (RR=1,84; 95%CI: 0,68; 4,93). Wśród pacjentów z grupy pembrolizumabu, 4 (1%) z nich zmarło z powodu zdarzeń związanych z leczeniem (RR=9,02; 95% CI: 0,49; 167,08). Jeden z nich zmarł na skutek wstrząsu kardiogennego i zapalenia mięśnia sercowego, drugi z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mięśnia sercowego, trzeci z powodu zapalenia płuc i czwarty z powodu nagłej śmierci. Żaden zgon nie został przypisany leczeniu w grupie placebo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce obserwacji (placebo) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł 276 581 zł/QALY w wariancie bez RSS

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 lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, wynosi

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)" zgłosiła ekspertka ankietowana przez Agencję - Konsultantka Wojewódzka w dziedziny onkologii klinicznej: dr n. med Joanna Streb,

Ekspertka zgłosiła uwagi do części programu lekowego dotyczących kryteriów kwalifikacji, określenia czasu leczenia w programie oraz dawkowania. Do pozostałych części programu nie wskazano żadnych uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (G-BA 2024 oraz SMC 2024).

W rekomendacji G-BA 2024 pozytywną decyzję argumentuje się stwierdzoną korzyścią kliniczną ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem jakim był brak leczenia. Z kolei w rekomendacji SMC 2024 rekomendowane jest stosowane pembrolizumabu w populacji dorosłych pacjentów których guzy wykazują ekspresję PD-L1 poniżej 50% (TPS <50%).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
O'Brien 2022	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1274-1286. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
Keytruda EPAR: Assessment Report 2023	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 17.01.2025]
NCT02504372	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02504372?term=Keytruda%20NSCLC%20KEYNOTE-091&rank=1 [dostęp: 17.01.2025]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCI 2024	https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#top [dostęp 09.12.2024 r.]
NCCN 2024	Non-Small Cell Lung Cancer Version 11.2024 — October 15, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 06.12.2024]
NICE 2024	Lung cancer: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573 [dostęp: 06.12.2024]
Pozostałe publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (ostatnia aktualizacja: 06/11/2024)
Chorostowska-Wynimko 2020	Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. Lekarz POZ, 6(6), 349-351.
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1. [dostęp: 06.12.2024]
www.mp.pl	Kruczała M. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie [dostęp 06.12.2024]
www.onkonet.pl	https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph [dostęp 06.12.2024]
KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 06.12.2024]
GLOBOCAN 2022	https://gco.iarc.fr/today/ [dostęp 06.12.2024]
FAERS 2024	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp 16.01.2025]
FDA Keytruda	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125514s162lbl.pdf [dostęp 16.01.2025]
EMA Keytruda	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda [dostęp 16.01.2025]

13. Załączniki

[redacted]Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted]. Warszawa, 2024.

[redacted]Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted], Warszawa, 2024.

[redacted]Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted] Warszawa, 2024.

[redacted]Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. [redacted] Warszawa, 2024.

[redacted]Uzupełnienie do raportu HTA dla Keytruda zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.62.2024.5.MPK.