

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
Słowa kluczowe.....	12
1 Cel analizy klinicznej.....	13
2 Analiza problemu decyzyjnego	14
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	14
2.2 Opis problemu zdrowotnego – aktualny status finansowania	18
3 Metody	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	20
3.1.1 Kryteria włączenia.....	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia	23
3.2 Strategie wyszukiwania badań	23
3.3 Selekcja informacji	25
3.4 Źródła danych.....	25
3.5 Ocena wiarygodności badań	26
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	27
3.7 Analiza statystyczna	27
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	28
4.2.1 Metody badań randomizowanych	30
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	34
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	35
4.2.4 Charakterystyka populacji	39
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	41
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	42
5 Ocena skuteczności	43
5.1 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR).....	45
5.1.1 Data odcięcia 24 września 2018 r.....	45
5.2 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	47
5.2.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.....	47
5.3 Przeżycie całkowite (OS).....	51
5.3.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.....	51
5.4 Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej	52
5.4.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.....	52
5.5 Jakość życia	53

		54
6	Ocena bezpieczeństwa	56
6.1	Zdarzenia niepożądane	58
6.1.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	58
6.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	59
6.2.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	59
6.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	60
6.3.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	60
6.4	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	60
6.4.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	60
6.5	Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	61
6.5.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	61
6.6	Ciężkie zdarzenia niepożądane	62
6.6.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	62
6.7	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	63
6.7.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	63
6.8	Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych	63
6.8.1	Data odcięcia 23 marca 2021 r.	63
7	Analiza efektywności praktycznej	65
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	66
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych	66
8.2	Europejska Agencja Leków	66
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	68
8.4	Profil zgłoszeń podejrzanymi działaniami niepożądanych	68
9	Ograniczenia	70
10	Dyskusja	73
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	78
12	Wnioski	85
13	Aneks	87
13.1	Arkusz oceny wg skali Jadad	87
13.2	Arkusz oceny wg skali Cochrane	88
13.3	Spis badań włączonych	90
13.4	Spis badań wykluczonych	91
13.5	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	95
13.6	Refundowane technologie medyczne	98
13.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	117
	Spis rysunków	119
	Spis tabel	120

Bibliografia 123

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AC	doksorubicyna w skojarzeniu z cyklofosfamidem (ang. <i>doxorubicin + cyclophosphamide</i>)
AJCC	ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i>
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	obszar pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (ang. <i>area under the curve</i>)
BCS	zabieg oszczędzający pierś (ang. <i>breast conserving surgery</i>)
bd	brak danych
Cb	karboplatyna (ang. <i>carboplatin</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>)
CrCl	klirens kreatyniny
EC	epirubicyna w skojarzeniu z cyklofosfamidem (ang. <i>epirubicin + cyclophosphamide</i>)
ECHO	echokardiogram
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	ang. <i>the European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-BR23	ang. <i>EORTC Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire</i>
EORTC QLQ-C30	ang. <i>EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPO	erytropoetyna
EQ-5D	kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. <i>EuroQoL 5 Dimensions</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQOL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja dziesiąta (ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. <i>interactive voice response system</i>)

IWRS	zintegrowany system odpowiedzi internetowej (ang. <i>integrated web response system</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LLN	dolna granica normy (ang. <i>lower limit of normal</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MUGA	akwizycja wielobramkowa (ang. <i>multigated acquisition</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
pc.	powierzchnia ciała
pCR	całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PD-L1 (+)	dodatni status PD-L1 (ang. <i>PD-L1 positive</i>)
PEM	pembrolizumab
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PK	punkt końcowy
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTT	czas częściowej tromboplastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>)
Q3W	co 3 tygodnie (ang. <i>every 3 weeks</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QW	co tydzień (ang. <i>weekly</i>)
RCB	obciążenie rakiem resztkowym (ang. <i>Residual Cancer Burden</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
TILs	limfocyty T naciekające guz (ang. <i>Tumor-Infiltrating T Lymphocytes</i>)
TNBC	potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple negative breast cancer</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ypTO ypNO	brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego i nieinwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych (ang. <i>no invasive or noninvasive residual in breast or nodes</i>)

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

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu terapię sekwencyjną paklitaksel + karboplatyna a następnie doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosamid (lub sekwencja odwrotna) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Szczegółowe uzasadnienie wyboru chemioterapii przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołoperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 6 maja 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną. Poszukiwano również badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu w rozważanej populacji chorych.

Do dnia 6.05.2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie podwójnie zaślepienie kliniczne (badanie KEYNOTE-522) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową chemioterapią w kompleksowym leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi we wczesnym stadium (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2). Standardową chemioterapię w badaniu stanowiła terapia sekwencyjna paklitaksel + karboplatyna a

następnie doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid stosowane w leczeniu neoadjuwantowym. Nie odnaleziono badań wtórnych czy dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia.

Wyniki

Analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania KEYNOTE-522, wykazała przewagę kliniczną, wynikającą ze stosowania pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołoperacyjnej w zakresie następujących punktów końcowych:

- całkowitej odpowiedzi patologicznej:
 - pCR ypT0/Tis ypN0 (pierwszorzędowy punkt końcowy): OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001; NNT_{bd}=8 [95%CI: 5; 20]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=13,6 pp [95%CI: 5,4; 21,8], p<0,001 (wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanymi kryterium - p = 0,003);
 - pCR ypT0 ypN0 (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,80 [95%CI: 1,28; 2,54], p=0,0007; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0007; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 17]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,5 pp [95%CI: 6,2; 22,7], p<0,001;
 - pCR ypT0/Tis (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,88 [95%CI: 1,33; 2,66], p=0,0004; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,004; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 16]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,8 pp [95%CI: 6,8; 23,0], p<0,001.
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) - pierwszorzędowy punkt końcowy:

Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętej resekcji, miejscowej lub odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% (HR=0,63 [0,48; 0,82], p<0,001; wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanymi kryterium - p = 0,01034). Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące EFS od ok. 12. miesiąca terapii się rozdzielają na korzyść stosowania pembrolizumabu.

Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem (15,7% vs 23,8%): OR=0,59 [95%CI: 0,44; 0,80], p=0,0007; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,001; NNT_{39,1mies.}=13 [95%CI: 8; 32].

Odsetek EFS w 36. miesiącu wyniósł 84,5% w grupie pembrolizumabu oraz 76,8% w grupie komparatora. Powyższe wyniki dowodzą, **istotnej statystycznie większej skuteczności pembrolizumabu**: OR=1,63 [95%CI: 1,20; 2,21], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,003; NNT_{39,1mies.}=14 [95%CI: 9; 39].

- przeżycia całkowitego (OS):

Wykazano, że stosowanie **pembrolizumabu w porównaniu do komparatora wiązało się z ryzykiem zgonu niższym o 28%** (HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02]).

Odsetek zgonów był niższy w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem – wynik wykazał istotność statystyczną w zakresie parametru OR (10,2% vs 14,1%): 0,69 [95%CI: 0,48; 0,999], p=0,0495; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns.

Analiza skuteczności dotycząca przeżycia całkowitego w 36. miesiącu wykazała **większą skuteczność w grupie pembrolizumabu** w porównaniu do komparatora - wynik wykazał istotność statystyczną w zakresie parametru OR (89,7% vs 86,9%): OR=1,44 [95%CI: 1,001; 2,09]; p=0,0495; RD=0,04 [95%CI: -0,002; 0,08], p=ns).

- przeżycia wolnego od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej:

Ryzyko wystąpienia odległej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było **istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie chorych stosujących pembrolizumab** w porównaniu z chorymi z grupy komparatora: HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,82].

W grupie pembrolizumabu w porównaniu do komparatora odnotowano większy odsetek chorych, którzy nie doświadczyli progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej do 36. miesiąca. Wynik był istotny statystycznie na korzyść pembrolizumabu (87,0% vs 80,7%): OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,008; NNT_{39,1mies.}= 17 [95%CI: 10; 61].

Jakość życia, oceniona na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, EORTC QLQ-BR23 oraz EQ-5D™ VAS była porównywalna w obydwu analizowanych grupach.

Ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny pomiędzy grupami pembrolizumabu i komparatorem w przypadku większości rozważanych zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania pembrolizumabu ze standardowym postępowaniem okołoperacyjnym, **wykazano przewagę (istotną statystycznie w większości przypadków) skuteczności pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) nad standardowym postępowaniem okołoperacyjnym**, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, pokrywającym się w dużej mierze z profilem bezpieczeństwa chemioterapii opartej na platynie oraz pembrolizumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące EFS oraz OS, **przewaga pembrolizumabu (+ standardowej terapii okołoperacyjnej) nad standardowym postępowaniem okołoperacyjnym pogłębia się z upływem czasu.**

Wnioski

Wyniki bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednio zdefiniowanymi komparatorami w leczeniu okołoperacyjnym u dorosłych chorych na TNBC wskazują na **większą skuteczność pembrolizumabu** w zakresie pierwszorzędowych (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej ypT0/Tis ypN0 [istotnie statystycznie większa o 13,6 pp] i przeżycia wolnego od zdarzeń: progresji choroby uniemożliwiającej wykonanie doszczętnej resekcji, miejscowej wznowy choroby, odległej wznowy choroby lub wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego [istotna statystycznie redukcja ryzyka o 37%]), drugorzędowych (istotnie statystycznie większa całkowita odpowiedź patologiczna typu ypT0ypN0 i ypT0/Tis oraz wyraźny trend w kierunku mniejszego o 28% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu [pomimo tego, że dozwolona była możliwość leczenia innym lekiem anty-PD-1, co może powodować zawyżenie skuteczności w ramieniu komparatora]) i dodatkowych punktów końcowych (istotna statystycznie redukcja ryzyka wystąpienia

progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 39%).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu są akceptowalne i zbliżone do tych osiąganych w trakcie terapii związkami platyny bądź monoterapii pembrolizumabem.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o znacząco lepszej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii terapeutycznych w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Terapia pembrolizumabem jest dedykowana grupie pacjentów, która dotychczas nie ma ustandaryzowanego leczenia w Polsce (wnioskowana populacja chorych nie jest uwzględniona w programie lekowym dotyczącym leczenia raka piersi). Stosowanie pembrolizumabu z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu jest zalecane w najnowszych wytycznych NCCN (NCCN 2022, ASCO 2022), odnoszących się do leczenia okołooperacyjnego TNBC. Dodatkowo wytyczne, pochodzące sprzed daty rejestracji w EMA pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, wskazują że pembrolizumab jest nową strategią terapeutyczną (AGO 2021). Zaczynają również pojawiać się pozytywne rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym TNBC (HAS 2022).

Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% pacjentów chorych na TNBC umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołooperacyjne dla pacjentów z TNBC.

Słowa kluczowe

pembrolizumab, TNBC, potrójnie ujemny rak piersi, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną (opinie ekspertów), wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, terapię sekwencyjną paklitaksel + karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019). Dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołoperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). W dokumencie tym znajdują się również: kontekst kliniczny wg schematu PICO, dane epidemiologiczne oraz aktualny status finansowania terapii w leczeniu TNBC.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

Szczegółowy opis problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████
██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022 (APD).

Jednakże w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień powtórzono część informacji z APD w kolejnych podrozdziałach.

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (rozd. 2.1.5 i dodatkowo szacowanie liczebności populacji docelowej w rozdz. 2.2.1).

Aby zaadresować prośbę Agencji przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem dostępnych danych o chorobowości TNBC, jednakże nie odnaleziono więcej danych niż przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.

Ponadto należy podkreślić, że leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem będzie dotyczyło kobiet z nowozdiagnozowaną chorobą, więc liczba kobiet kwalifikujących się do terapii będzie wynikała bezpośrednio z zapadalności na TNBC, a nie z chorobowości. Tym samym brak zestawienia współczynników chorobowości TNBC nie stanowi ograniczenia dla niniejszej analizy.

Biorąc pod uwagę różne typy histologiczne raka piersi, największą chorobowością cechuje się rak rdzeniasty (37,9%), a najmniejszą inwazyjny rak zrazikowy (8,4%) (Su 2011). Na podstawie jednego z badań zaobserwowano, że częstość występowania TNBC w stadium I wynosiła 9%, w stadium II 14,9%, w stadium III 16,1%, a w stadium IV 15,1% (Howlander 2014).

Według danych pochodzących z badań przeprowadzonych w USA, skorygowana względem wieku częstość występowania TNBC w populacji chorych z rakiem piersi wynosi 13,1-15,5/100 000 osobolat (Kohler 2015, NIH 2021). Zaobserwowano również, że wartość wskaźnika zachorowalności jest różna w zależności od przynależności etnicznej. Zgodnie z danymi na 2018 rok, największe wartości przyjmuje on u kobiet z populacji afroamerykańskiej (włączając kobiety pochodzenia latynoskiego): 22,8/100 000 kobiet. Dla porównania, w populacji chorych niełatynoskich, rasy kaukaskiej ten współczynnik wynosi 12,1/100 000 kobiet, w populacji chorych pochodzenia latynoskiego 11,1/100 000 kobiet, w populacji Azjatów/pochodzących z Wysp Pacyfiku 8,7/100 000 kobiet, a u chorych pochodzenia indiańskiego/rdzennych mieszkańców Alaski 7,4/100 000 kobiet (NIH 2021).

Szczyt zachorowań na raka piersi występuje zazwyczaj u kobiet w wieku 50-69 lat (Stec 2019). Według danych odnoszących się do USA szczyt zachorowań na TNBC przypada na wiek 55-69 lat w przypadku pochodzenia latynoskiego i niełatynoskiego afroamerykańskiego oraz na 70-84 lata w pozostałych grupach etnicznych - patrz Tab. 1 (Acheampong 2020).

Tab. 1. Zachorowalność na TNBC ze względu na wiek i pochodzenie (Acheampong 2020).

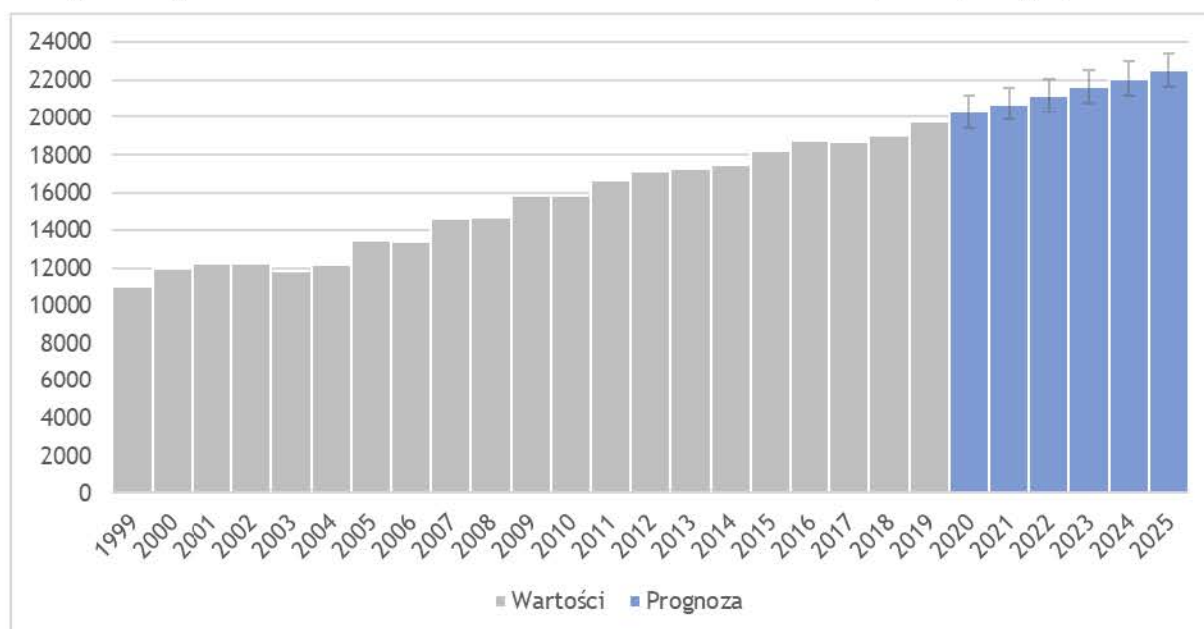
Pochodzenie etniczne	Wiek (lata)	Zachorowalność (na 100 000 osób)
Latynoskie	25-39	5,4
	40-54	15,5
	55-69	20,9
	70-84	20,2
Nielatynoskie afroamerykańskie	25-39	9,7
	40-54	34,6
	55-69	52,6
	70-84	49,6
Nielatynoskie azjatyckie/mieszkańcy Wysp na Pacyfiku	25-39	4
	40-54	12,3
	55-69	18
	70-84	18,8
Nielatynoskie kaukaskie	25-39	5,7
	40-54	17,5
	55-69	25,1
	70-84	27,8

Podsumowując, na podstawie danych literaturowych szacuje się, że potrójnie ujemny rak piersi stanowi 10-15% wszystkich przypadków raka piersi (ACS TNBC, Howard 2021).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane literaturowe i badanie ankietowe (patrz Analiza wpływu na budżet) przeprowadzone wśród [REDAKTOWANE] zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce – przyjęte wartości zostały potwierdzone ustaleniami [REDAKTOWANE]

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z rakiem piersi oszacowano na **21 629 w 2023 r. i 22 076 w 2024 r. chorych** (tj. w I i II roku analizy wpływu na budżet) w oparciu o dane z KRN (kod ICD-10: C50) dla lat 1999-2019, do których dopasowano trend liniowy w celu uzyskania prognozy na kolejne lata. Odsetek pacjentów z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi) przyjęto na [REDAKTOWANE] – wartość potwierdzona przez [REDAKTOWANE] ekspertów; wartość ta jest zgodna z raportowaną w literaturze - Howard 2021, ACS TNBC). Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2) określono na 75% (tj. suma stadium II i III z publikacji Pogoda 2020; wartość zweryfikowana przez ekspertów w ramach badania ankietowego oraz przez [REDAKTOWANE] ekspertów). Odsetek chorych z TNBC w stadiach T1c N1-2, T2-4 N0-2 kwalifikujących się do leczenia okołoperacyjnego przyjęto na [REDAKTOWANE]

Ryc. 1. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 1999-2019 (KRN Raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).



* przy zastosowaniu narzędzia Prognozy w MS Excel.

Tab. 2. Liczebności populacji docelowej.

	Obecnie (2022)	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło
Liczba chorych z nowotworem złośliwym piersi (zachorowania)	21182	21629	22076	KRN raporty ekstrapolacja
Odsetek chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)	█			█
Liczba chorych z TNBC (potrójnie ujemny rak piersi)	█	█	█	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)	75%			Pogoda 2020 (stadium II i III), █
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c N1-2, T2-4 N0-2)	█	█	█	█
Odsetek chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego	█			█
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego	█	█	█	Iloczyn powyższych

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano w oparciu o spodziewany udział w rynku pembrolizumabu przyjęty na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDACTED] zajmujących się na co dzień leczeniem raka piersi w Polsce oraz ustalenia z [REDACTED] [REDACTED] a także danych wg NFZ dla trastuzumabu w pierwszych 2 latach od wprowadzenia do programu lekowego.

W wariancie podstawowym w I roku przyjęto [REDACTED] [REDACTED] W II roku przyjęto wzrost udziału w rynku z I roku powiększony o procentowy wzrost z danych NFZ dla trastuzumabu (wybrano trastuzumab jako pierwszy lek wchodzący do programu leczenia raka piersi, tj. skierowanego jak obecnie pembrolizumab do podgrupy chorych, dla których nie było/ nie ma refundowanych innych nowoczesnych leków) w II roku od wprowadzenia do programu lekowego (tj. 19%¹ w stosunku do roku poprzedniego, czyli w przypadku PEM 19% [REDACTED] [REDACTED]

W wariancie minimalnym w I i II roku przyjęto wartości według ustaleń [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

W wariancie maksymalnym w I i II roku przyjęto wartość [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w II roku od wprowadzenia PEM do wnioskowanego programu lekowego.

Podsumowując, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na [REDACTED] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab - patrz tabela poniżej.

¹ Odpowiednio 3596 i 4294 pacjentów w I i II roku od wprowadzenia do programu lekowego B.9 (Uchwały Rady NFZ) - założono, że wzrost jest proporcjonalny w obu wskazaniach (tj. w leczeniu adjuwantowym raka piersi trastuzumabem oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

Tab. 3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK - BC (MIN-MAX)	II ROK - BC (MIN-MAX)	Źródło
Liczba chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego / adjuwantowego	■	■	Potencjał populacyjny
Odsetek chorych leczonych pembrolizumabem docelowo w ramach programu lekowego*	■	■	■
Populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	■	■	Iloczyn powyższych

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet; MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * tj. chorzy, którzy realnie rozpoczną leczenie pembrolizumabem w I i II roku w ramach programu lekowego.

2.2 Opis problemu zdrowotnego – aktualny status finansowania

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi. Aktualnie leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest refundowane w Polsce jedynie w ramach następujących programów lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34; pembrolizumab w ramach tego programu refundowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca);
- B.59. - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Obecnie dostępny program lekowy leczenia chorych na raka piersi (ICD-10 C 50) dotyczy leczenia neoadjuwantowego (przedoperacyjnego) lub adjuwantowego (pooperacyjnego) HER-2(+) raka piersi oraz leczenia przerzutowego HER-2(+) raka piersi substancjami trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna, lapatynib, a także leczenia przerzutowego HER-2(-) raka piersi substancjami palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem (Obwieszczenie MZ, załącznik B.9). Dostępny obecnie program lekowy nie dotyczy zatem miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu a **oceniana technologia medyczna jest pierwszą nowoczesną opcją terapeutyczną z intencją całkowitego wyleczenia skierowaną do pacjentów z wczesnym TNBC.**

W rozpoznaniu ICD C50 (nowotwór złośliwy sutka) w ramach katalogu chemioterapii refundowane są:

- kapecytabina,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- docetaksel,
- doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, doksorubicyna liposomalna pegylowana,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- fluwestrant,
- gemcytabina,
- ifosfamid,
- metotreksat,
- paklitaksel,
- tamoksyfen,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- kwas zoledronowy (C.50 nowotwór złośliwy piersi – uzupełniające leczenie pooperacyjne kwasem zoledronowym chorych na raka piersi po menopauzie).

Wymienione leki mają status odpłatności „bezpłatny”.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie pembrolizumabu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenia kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu;

Interwencja:

- pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią neoadjuwantową, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe; pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym stosowany jest w dawce 200 mg Q3W mg lub 400 mg Q6W mg, zgodnej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Keytruda® (ChPL Keytruda®).

Komparatory:

Komparator dla pembrolizumabu stanowi standardowa terapia okołoperacyjna (nie ograniczono do konkretnych schematów czy sekwencji lub dawkowania).

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS);
- całkowita odpowiedź patologiczna (pCR);
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, w tym stopnia ≥ 3 (łącznie);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (łącznie);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie);

- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nowo zdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu). Ponadto nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z nowo zdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu), zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

Kryteria selekcji badań do Analizy klinicznej (wykorzystywanych również w Analizie ekonomicznej) prawie zawsze są szersze niż wskazywane w programie lekowym, pokrywając jednakże całą populację docelową. Badania kliniczne zazwyczaj odpowiadają wskazaniu zarejestrowanemu, podczas gdy programy lekowe zawężają docelową populację chorych celem udostępnienia leku pacjentom najbardziej potrzebującym, którzy mogliby odnieść największą korzyść z jego stosowania w związku z koniecznością zabezpieczenia budżetu płatnika. Precyzyjne zawężenie kryteriów wyszukiwania do sztucznych/dopasowanych pod zmniejszenie populacji kryteriów selekcji programów lekowych skutkowałoby prawie zawsze brakiem jakiegokolwiek badania spełniającego kryteria włączenia do przeglądu. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej dobiera się zatem zazwyczaj szersze i w zależności od tego, jak specyficzne badania zostaną odnalezione, włącza się badania jak najbardziej odpowiadające programowi.

W niniejszej analizie klinicznej kryterium włączenia jest sformułowane ogólnie, bez dodatkowych ograniczeń, tj. „dorośli chorzy z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu”. Należy jednakże zauważyć, że badanie które ostatecznie włączono do analizy klinicznej (i wykorzystano w analizie ekonomicznej,

tj. Keynote-522 [KN522]) odpowiada zapisom programu (patrz tabela poniżej). Zarówno badanie kliniczne KN522 jak i program lekowy dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym dorosłych chorych z TNBC w tych samych stadiach precyzyjnie określonych tymi samymi stopniami zaawansowania (**T1c, N1-N2; T2-T4, N0-N2**).

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania, które porównywały jedynie terapie neoadjuwantowe lub adjuwantowe;
- badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska;
- badania, w których oceniana populacja składała się z mniej niż 20 chorych;
- brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 bazy danych);
- brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 6 maja 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Poza zapytaniami dotyczącymi leku (pembrolizumabu) i choroby (TNBC) zastosowano zapytania mające na celu ograniczyć wyszukiwanie do terapii neoadjuwantowej lub/i adjuwantowej. W przypadku bazy CRD zastosowano jedynie zapytanie „pembrolizumab” w związku z niewielką ilością trafień.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 6.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	4 855 110
#2	mammary OR breast	630 525
#3	#1 AND #2	499 447
#4	(ER Negative PR Negative HER2 Negative) OR (ER-Negative PR-Negative HER2-Negative)	2 572
#5	triple negative OR triple-negative	24 042
#6	#4 OR #5	25 143
#7	#3 AND #6	20 024
8	TNBC	8 838
9	#7 OR #8	20 266
10	pembrolizumab OR Keytruda	7 185
11	#9 AND #10	128
12	adjuvant OR neoadjuvant	410 058
13	#11 AND #12	46

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 6.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	carcinoma*:ab,ti,kw OR cancer*:ab,ti,kw OR neoplas*:ab,ti,kw OR tumor*:ab,ti,kw OR tumour*:ab,ti,kw OR adenocarcinoma*:ab,ti,kw	4 883 920
#2	mammary:ab,ti,kw OR breast:ab,ti,kw	737 329
#3	#1 AND #2	605 965
#4	(ER Negative PR Negative HER2 Negative):ab,ti,kw OR (ER-Negative PR-Negative HER2-Negative):ab,ti,kw	7 105
#5	triple negative:ab,ti,kw OR triple-negative:ab,ti,kw	43 103
#6	#4 OR #5	46 012
#7	#3 AND #6	37 966
#8	TNBC:ab,ti,kw	16 762
#9	#7 OR #8	38 976
#10	pembrolizumab:ab,ti,kw,tn OR keytruda:ab,ti,kw,tn	15 357
#11	#9 AND #10	462
#12	adjuvant:ab,ti,kw OR neoadjuvant:ab,ti,kw	292 916
#13	#11 AND #12	146
#14	#13 AND [embase]/lim	141

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 6.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	233 349
#2	mammary OR breast	54 985
#3	#1 AND #2	42 232
#4	(ER Negative PR Negative HER2 Negative) OR (ER-Negative PR-Negative HER-2Negative)	440
#5	triple negative OR triple-negative	3 947
#6	#4 OR #5	4 208
7	#3 AND #6	2 140
8	TNBC	1 013
9	#7 OR #8	2 176
10	pembrolizumab OR Keytruda	2 324
11	#9 AND #10	126
12	adjuvant OR neoadjuvant	40 902
13	#11 AND #12	70

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 6.05.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	21

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla pembrolizumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 6 maja 2022 r.,

- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 6 maja 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 6 maja 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 6 maja 2022 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDACTED]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Cochrane (Higgins 2011), patrz aneks 13.2.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*) – parametry te przedstawiono tam, gdzie ich obliczenie było możliwe. Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie+ dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 6 maja 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano publikacje jedynie w języku polskim lub angielskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2.

Do dnia 6.05.2022 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi w porównaniu z innymi schematami leczenia, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 13.4.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w terapii skojarzonej z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej (Rys. 1).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu, odnaleziono jedno badanie RCT (KEYNOTE-522), które porównuje bezpośrednio pembrolizumab (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowany w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią w kompleksowym leczeniu okołoperacyjnym miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c, N1-N2; T2,

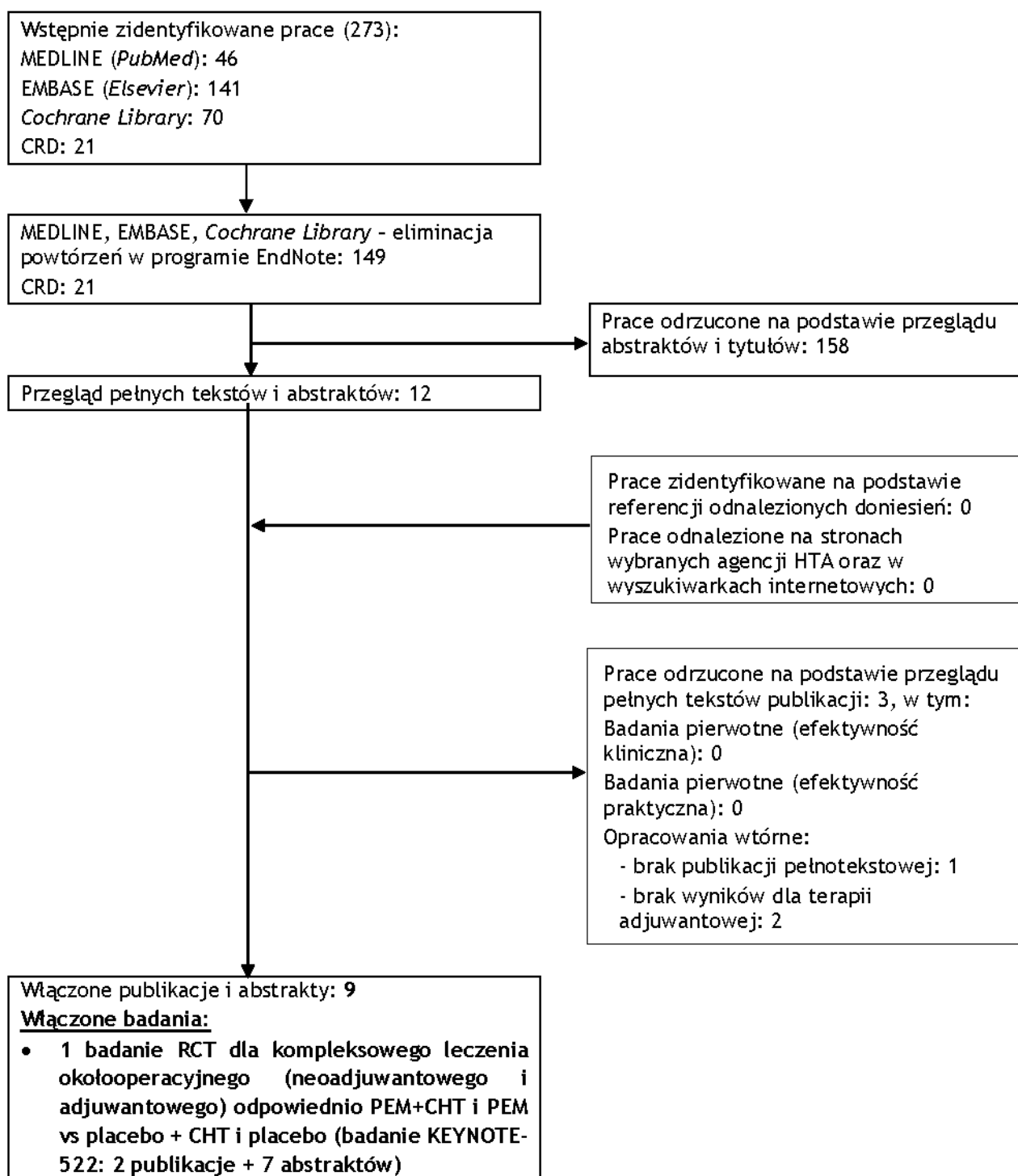
N0-N2; T3, No-N2; T4a-d, N0-N2; dla uproszczenia w badaniu i analizie używano „wcześniej nieleczony TNBC we wczesnym stadium”). Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.4.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące stosowanie pembrolizumabu z wcześniej zdefiniowanym komparatorem.

KEYNOTE-522 to międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III, w którym pacjenci otrzymywali leczenie w fazie neoadjuwantowej oraz adjuwantowej. Efekt „crossover” (tj. przejścia pomiędzy badanymi grupami) nie był dozwolony pomiędzy fazami. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem centralnego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych ze zintegrowanym systemem odpowiedzi internetowej. Pacjenci byli stratyfikowani przed randomizacją pod względem stanu węzłów chłonnych (zajęte lub niezajęte przez nowotwór), wielkości guza (T1-T2 lub T2-T3) i harmonogramu podawania karboplatyny (raz w tygodniu lub co 3 tygodnie). Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grupy pembrolizumabu lub komparatora. W fazie neoadjuwantowej chorzy otrzymywali cztery cykle² pembrolizumabu we wlewie dożylnym (200 mg) lub placebo raz na trzy tygodnie plus paklitaksel (80 mg/m² pc. raz w tygodniu) plus karboplatynę (w zależności od dawki, wyznaczonej na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu, 5 mg/ml/min raz na trzy tygodnie lub 1,5 mg/ml/min raz w pierwszych 12 tygodniach) (pierwsze leczenie neoadjuwantowe). Następnie pacjentom podawano 4 cykle pembrolizumabu lub placebo plus doksorubicynę (60 mg/m²) lub epirubicynę (90 mg/m²) plus cyklofosfamid (600 mg/m² raz na 3 tygodnie w kolejnych 12 tygodniach) (drugie leczenie neoadjuwantowe). Pacjenci, którzy ukończyli lub przegrali pierwsze leczenie neoadjuwantowe mogli rozpocząć drugie leczenie neoadjuwantowe lub leczenie chirurgiczne. Ci którzy ukończyli bądź przegrali drugą terapię neoadjuwantową mogli zostać poddani leczeniu chirurgicznemu. Pacjentki przeszły leczenie radykalne (zabieg oszczędzający pierś (ang. *breast conserving surgery*, BCS) lub mastektomię z oceną węzła wartowniczego lub wycięciem węzła pachowego (z oceną węzła wartowniczego lub limfadenektomią pachową) 3 do 6 tygodni po przyjęciu ostatniego cyklu terapii neoadjuwantowej. W fazie adjuwantowej pacjenci otrzymywali radioterapię według wskazań oraz pembrolizumab lub placebo raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 9 cykli. W przypadku wystąpienia progresji choroby, nawrotów lub znaczącej toksyczności przerywano leczenie. Badanie KEYNOTE-522 zostało zaprojektowane, aby wykazać skuteczność całego schematu okołoperacyjnego, dlatego wnioskowanie o skuteczności dla którejkolwiek jego części osobno jest nieuprawnione.

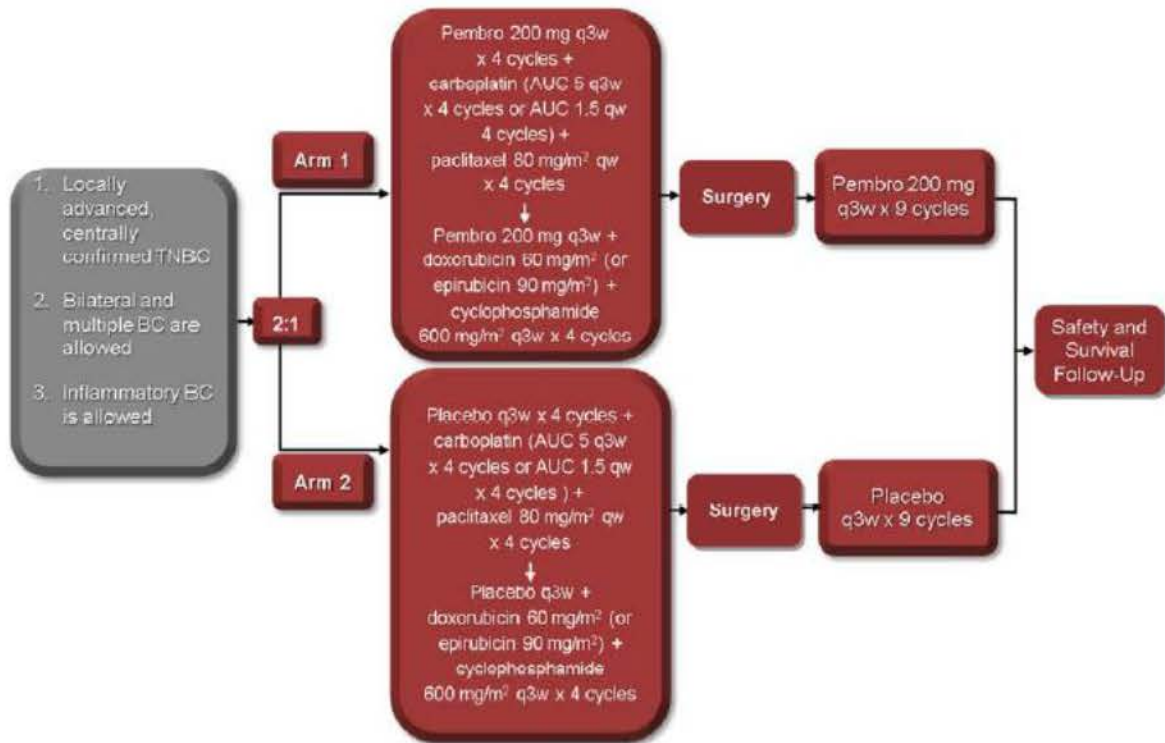
Podsumowując stosowano (patrz Rys. 2):

- w ramieniu 1: pembrolizumab Q3W + paklitaksel raz w tyg. + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) × 4 cykle 3-tygodniowe, następnie pembrolizumab + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W × 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych pembrolizumabu Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji);
- w ramieniu 2: placebo Q3W + paklitaksel raz w tygodniu + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) × 4 cykle 3-tygodniowe, następnie placebo + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W × 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed

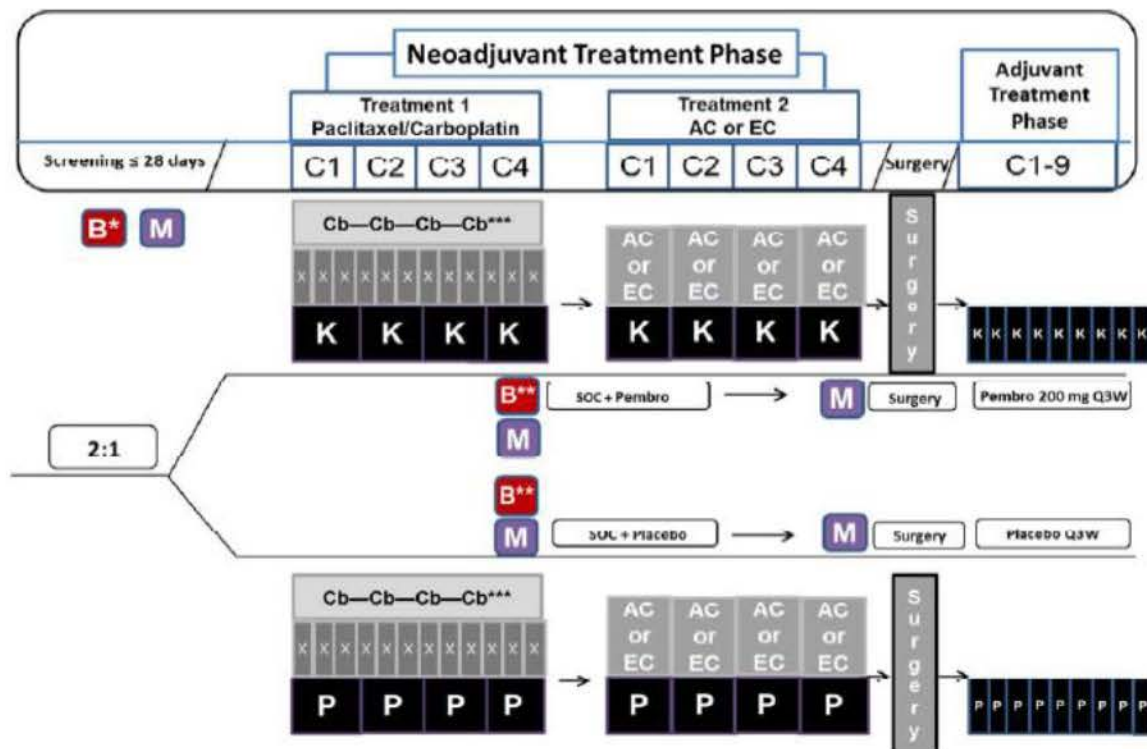
² 1 cykl = 21 dni.

operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych placebo Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji).

Rys. 2. Projekt badania KEYNOTE-522 (zgodnie z protokołem z badania; Schmid 2020).



Rys. 3. Projekt badania KEYNOTE-522 z uwzględnieniem częstotliwości podawania leków i biopsji (zgodnie z protokołem z badania; Schmid 2020).



C - cykl = 21 dni; K - pembrolizumab, podawany w schemacie Q4W pierwszego dnia w czasie cykli 1-4 w obydwu częściach leczenia neoadjuwantowego oraz w cyklach 1-9 leczenia adjuwantowego; P - placebo, podawane w schemacie Q3W pierwszego dnia w czasie cykli 1-4 w obydwu częściach leczenia neoadjuwantowego oraz w cyklach 1-9 leczenia adjuwantowego; Cb - karboplatyna AUC 5, podawana w schemacie Q3W pierwszego dnia w czasie cykli 1-4 lub w dawce AUC 1,5 raz w tygodniu, 1-szego, 8-mego, 15-tego dnia cykli 1-4 schematu paklitaksel/karboplatyna (Terapia 1); X - paklitaksel, podawany raz w tygodniu w 1-szym, 8-mym, 15-tym dniu cykli 1-4 schematu paklitaksel/karboplatyna (Terapia 1); AC - dokсорubicyna + cyklofosfamid, podawane Q3W pierwszego dnia w czasie cykli 1-4 schematu AC lub EC (Terapia 2); EC - epirubicyna + cyklofosfamid, podawane Q3W pierwszego dnia w czasie cykli 1-4 schematu AC lub EC (Terapia 2); B - biopsja; M - MRI, rezonans magnetyczny piersi wykonywano w podgrupie pacjentek z miejscowo zaawansowanym TNBC.

* Podczas badania przesiewowego pacjenci z miejscowo zaawansowanym TNBC musieli przejść biopsję gruboigłową, w której pobierano co najmniej 2 oddzielne fragmenty tkanki pochodzącej z guza; ** dodatkowo biopsję można wykonać między 15. a 21. dnia cyklu 4. (Terapia 1). Opcjonalnie biopsję można wykonać w momencie nawrotu, po uzyskaniu zgody chorego; *** karboplatyna AUC 5, Q3W lub AUC 1,5 raz w tygodniu w schemacie paklitaksel/karboplatyna (Terapia 1) podawana jest w zależności od preferencji badacza.

Opracowano odpowiednią strategię, która umożliwiła postawienie 2 hipotez: głównej i pobocznej. Zadaniem hipotezy głównej jest ocena wyższości pembrolizumabu w porównaniu do standardowej terapii okołoperacyjnej w zakresie pCR ypT0/Tis ypN0 (brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych; dopuszczalny przetrwały rak nieinwazyjny w piersi) lub EFS u pacjentów z wczesnym TNBC. Hipoteza poboczna testuje natomiast wyższość pembrolizumabu w zakresie OS. Całkowity błąd typu I wśród wielu punktów końcowych jest silnie kontrolowany na poziomie 2,5% (jednostronnie), z 0,5% początkowo przydzielonych pCR (ypT0/Tis ypN0) i 2,0% początkowo przydzielonym hipotezie EFS. Statystycznie istotne różnice w wartościach pCR (ypT0/Tis ypN0) lub EFS uzyskane w czasie analizy śródkresowej lub końcowej miałyby wskazywać na wyższość pembrolizumabu.

W badaniu KEYNOTE-522 skuteczność oceniano w populacji ITT (ang. *intention to treat*), złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej interwencji i/lub przeszli operację.

Charakterystykę badania KEYNOTE-522 włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji (zakres)	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Pembrolizumab vs chemioterapia							
KEYNOTE-522	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III	równoległe	181 (+2) ośrodków w 21 krajach (w tym 8 z Polski)	1 174 (w tym 784 w ramieniu PEM i 390 w ramieniu Pla)	15,5 mies. (zakres 2,7-25,0) dla daty odcięcia 24 kwietnia 2019 (Schmid 2020)*; 39,1 mies. (zakres 30,0-48,0) dla daty odcięcia 23 marca 2021 (Schmid 2022)	chorzy z wcześniej nieleczonym TNBC we wczesnym stadium (szczegółowo T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, No-N2; T4a-d, N0-N2, tj. miejscowo zaawansowany lub wczesne stadium TNBC z wysokim ryzykiem nawrotu)	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab ± CHT (784)** • placebo ± CHT (390)**

* w publikacji Schmid 2020 podano również wyniki dotyczące pCR dla daty odcięcia 24 września 2018 r. (nie podano mediany czasu obserwacji); ** w ramieniu interwencji stosowano pembrolizumab Q3W + paklitaxel raz w tyg. + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) × 4 cykle 3-tygodniowe, następnie pembrolizumab + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W × 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych pembrolizumabu Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji); w ramieniu komparatora stosowano placebo Q3W + paklitaxel raz w tygodniu + (karboplatyna Q3W lub raz w tygodniu) × 4 cykle 3-tygodniowe, następnie placebo + (doksorubicyna lub epirubicyna) + cyklofosfamid Q3W × 4 cykle 3-tygodniowe (w terapii neoadjuwantowej przed operacją); następnie 9 cykli 3-tygodniowych placebo Q3W (w terapii adjuwantowej po operacji).

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Pembrolizumab vs Chemioterapia						
KEYNOTE-522	Tak	Opisane	Merck Sharp and Dohme	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak**

*skuteczność oceniano w populacji ITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej interwencji i/lub przeszli operację; ** Głównym celem pierwszej analizy okresowej była ocena wyższości schematu pembrolizumab + chemioterapia nad schematem placebo + chemioterapia w odniesieniu do pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (stadium ypT0/Tis ypN0).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 11. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 12.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie KEYNOTE-522 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości.

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

Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
KEYNOTE-522	2*	2	1**	5	IIA

*zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej (ang. *interactive voice response system*, IVRS) lub zintegrowany system odpowiedzi internetowej (ang. *integrated web response system*, IWRS); ** według najnowszej, czwartej analizy okresowej przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-522 (Schmid 2022; data odcięcia 23 marca 2021 r., mediana czasu obserwacji 39,1 mies. (zakres 30,0-48,0)) przerwało leczenie 37% chorych w ramieniu interwencji i 27% chorych w ramieniu komparatora (przyczyny przerwania podane w załączniku do publikacji).

Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	KEYNOTE-522	Komentarz (KEYNOTE-522)
Randomizacja	niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie - zaślepienie badaczy i pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	Brak informacji o zaślepieniu oceny efektów*.
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

* ryzyko wydaje się być niskie z uwagi na to, że patolog oceniający pCR był zaślepiony.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-522	<ul style="list-style-type: none"> • pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu; • dorośli w wieku ≥ 18 roku życia (w momencie podpisania zgody); • centralnie potwierdzony TNBC, zgodnie z definicją najnowszych wytycznych ASCO/CAP (ASCO 2007; ASCO 2010; ASCO 2010a); • występowanie nowo zdiagnozowanego, wcześniej nieleczonego, nieprzerzutowego (M0) TNBC, określonego następującą kombinacją oznaczeń guz pierwotny (T), stopień zajęcia węzłów chłonnych (N), wg kryteriów AJCC dla raka piersi (wersja 7)* zgodnie z oceną badacza w oparciu o ocenę radiologiczną i/lub kliniczną: <ul style="list-style-type: none"> ○ T1c, N1-N2; ○ T2, N0-N2; ○ T3, N0-N2; ○ T4a-d, N0-N2. • biopsja gruboigłowa, składająca się z co najmniej 2 niezależnych próbek materiału, pochodzących z guza pierwotnego dostarczona do laboratorium centralnego w trakcie badania przesiewowego; • stopień sprawności wg skali ECOG 0 lub 1 (w przebiegu 10 dni przed rozpoczęciem badania); • odpowiednie funkcjonowanie poszczególnych organów - patrz Tab. 14 (wszystkie pomiary powinny zostać wykonane w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia); • LVEF $\geq 50\%$ lub \geq dolnej granicy normy w płacówce oceniona za pomocą 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze występowanie nowotworu inwazyjnego (≤ 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody), z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>; • wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana i radioterapia w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • wcześniejsze terapie lekami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub innym leki skierowanym na inny koinhibitorowy receptor komórek T (np.: CTLA-4, OX-40, CD137) lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniach klinicznych MK-3475 (tj. pembrolizumabu); • obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w interwencyjnym badaniu klinicznym z udziałem badanego leku lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego w niniejszym badaniu**; • przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku^; • aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego w przebiegu 2 lat (tj. z zastosowaniem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych)^^; • niedobory odporności lub aktualne przyjmowanie systemowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanej interwencji; • obecne lub przebyte zakażenie wirusem HIV; • aktywne zapalenie wątroby typu B lub C; • obecne lub przebyte niezakaźne zapalenie płuc, wymagające zastosowania sterydów; • obecna infekcja wymagająca terapii systemowej; • poważne choroby sercowo-naczyniowe, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ przebyty zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy lub angioplastyka/stentowanie/pomostowanie aortalno-wieńcowe w ciągu uprzednich 6 miesięcy; ○ obecnie CHF klasy II-IV wg skali NYHA lub niewydolność serca NYHA III-IV w wywiadzie;

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>echokardiogramu (ECHO) lub skanu akwizycji wielobramkowej (MUGA) podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do stosowania odpowiednio zdefiniowanej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki cyklofosfamidu i 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki innego z badanych leków; • negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy), wykonanego w ciągu 72h przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym). 	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkie stany, zastosowane terapie, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub inne okoliczności, które mogą narazić chorego na ryzyko poprzez udział w badaniu, zakłócające wyniki badania lub ingerujące w udział pacjenta w badaniu; • zaburzenia psychiczne lub uzależnienia od substancji, które mogą interferować z wymaganiami dotyczącymi badania; • ciąża, karmienie piersią lub planowane urodzenie dziecka w czasie trwania badania (począwszy od wizyty przesiewowej, aż do 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki cyklofosfamidu i 6 miesięcy po przyjęciu innych badanych interwencji); • nadwrażliwość na składniki badanej terapii lub jej analogi; • gruźlica w wywiadzie.

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); LLN - dolna granica normy (ang. *lower limit of normal*); PD-1 - receptor programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death receptor 1*); PD-L1 - ligand 1 programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death-ligand 1*); PD-L2 - ligand 2 programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death-ligand 2*); CHF - zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*); NYHA - skala *New York Heart Association*.

* dopuszczalny był obustronny i/lub wieloogniskowy guz pierwotny, zapalny rak piersi. Zmiana z najbardziej zaawansowaną cechą T powinna posłużyć do oceny kwalifikowalności. W przypadku choroby wieloogniskowej/wielośrodkowej należy potwierdzić TNBC dla każdego ogniska; **chory powinien być wykluczony jeśli otrzymywał badany lek z lekiem przeciwnowotworowym lub antyproliferacyjnym w ciągu ostatnich 12 miesięcy; ^ szczepionki przeciw grypie sezonowej są zazwyczaj szczepionkami inaktywowanymi i były dozwolone; donosowe szczepionki przeciw grypie (np. FluMist®), będące żywymi atenuowanymi szczepionkami, nie były dozwolone; ^^ Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami na niewydolność nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego.

Tab. 14. Odpowiednie wartości poszczególnych miar laboratoryjnych.

Parametry	Wartości parametrów laboratoryjnych
Układ krwionośny	
ANC	≥ 1 500 komórek/ μ l bez wspierania G-CSF w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanej interwencji.
Płytki krwi	≥ 100 000 / μ l bez transfuzji w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanej interwencji.
Hemoglobina	≥ 9 g/dl lub ≥ 5,6 mmol/l bez transfuzji lub zależności od EPO
Nerki	
Kreatynina w surowicy lub obliczony CrCl (obliczane według standardu instytucjonalnego)	≤ 1,5 X powyżej ULN lub ≤ 50 ml/min
Wątroba	
Bilirubina całkowita	≤ 1,5 X ULN lub bilirubina bezpośrednia ≤ ULN u osób z bilirubiną całkowitą na poziomie > 1,5 X ULN
AST oraz ALAT	≤ 2,5 X ULN
Albumina	≥ 3,0 g/dl
LDH	< 2,5 X ULN
Koagulacja	
INR lub PT	< 1,5 X ULN jeśli pacjent otrzymuje terapię antykoagulantową tak długo jak PT lub PTT lub aPTT mieści się w przedziale terapeutycznym, dotyczącym zastosowania leków przeciwzakrzepowych
aPTT lub PTT	< 1,5 X ULN jeśli pacjent otrzymuje terapię antykoagulantową tak długo jak PT lub PTT/aPTT mieści się w przedziale terapeutycznym, dotyczącym zastosowania leków przeciwzakrzepowych

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. absolute neutrophil count); G-CSF - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; EPO - erytropoetyna; CrCl - klirens kreatyniny; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALAT - aminotransferaza alaninowa; LDH - dehydrogenaza mleczanowa; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*); ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); PT - czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*); PTT - czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time*); aPTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *activated partial thromboplastin time*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie KEYNOTE-522 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z nowo zdiagnozowanym, wcześniej nieleczonym, nieprzerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2), zgodnie z kryteriami American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists (ASCO 2007; ASCO 2010; ASCO 2010a). Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) lub standardowej terapii okołoperacyjnej.

Mediana (zakres) wieku w badaniu KEYNOTE-522 wynosiła 49 (22-80) lat w grupie pembrolizumabu oraz 48 (24-79) lat w grupie komparatora.

Proces randomizacji w badaniu KEYNOTE-522 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-522.

	Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna (N=784)	Standardowa terapia okołoperacyjna (N=390)
Mediana wieku (zakres), lata	49 (22-80)	48 (24-79)
Wiek <65 lat, n (%)	701 (89,4)	342 (87,7)
Płeć żeńska, n (%)	783 (99,9)	390 (100,0)
Status menopauzalny, n (%)		
Przed menopauzą	438 (55,9)	221 (56,7)
Po menopauzie	345 (44,0)	169 (43,3)
Brak danych**	1 (0,1)	0
Pochodzenie geograficzne, n (%)		
Europa	388(49,5)	180 (46,2)
Azja	166 (21,2)	91 (23,3)
Ameryka Północna	166 (21,2)	78 (20,0)
Australia	23 (2,9)	16 (4,1)
Inny region	41 (5,2)	25 (6,4)
Rasa, n (%)		
Kaukaska	504 (64,3)	242 (62,1)
Azjatycka	149 (19,0)	89 (22,8)
Brak danych*	65 (8,3)	31 (7,9)
Afroamerykańska	38 (4,8)	15 (3,8)

	Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna (N=784)	Standardowa terapia okołooperacyjna (N=390)
Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	14 (1,8)	7 (1,8)
Mieszana	13 (1,7)	6 (1,5)
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp na Pacyfiku	1 (0,1)	0
Przynależność etniczna, n (%)		
Niehiszpańska lub niełatynoska	615 (78,4)	307 (78,7)
Hiszpańska lub latynoska	86 (11,0)	39 (10,0)
Nie zgłoszono	46 (5,9)	28 (7,2)
Nieznana	19 (2,4)	11 (2,8)
Brak danych*	18 (2,3)	5 (1,3)
Status PD-L1, n (%) [^]		
Pozytywny	656 (83,7)	317 (81,3)
Negatywny	127 (16,2)	69 (17,7)
Wynik w skali ECOG, n (%)		
0	678 (86,5)	341 (87,4)
1	106 (13,5)	49 (12,6)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)		
≤ ULN	631 (80,5)	309 (79,2)
> ULN	149 (19,0)	80 (20,5)
Schemat podawania karboplatyny, n (%) ^{^^}		
co 3 tygodnie	335 (42,7)	167 (42,8)
raz w tygodniu	449 (57,3)	223 (57,2)
Klasyfikacja guza pierwotnego, n (%) ^{^^}		
T1-T2	580 (74,0)	290 (74,4)
T3-T4	204 (26,0)	100 (25,6)
Zajęcie węzłów chłonnych ^{^^}		
Wynik pozytywny	405 (51,7)	200 (51,3)
Wynik negatywny	379 (48,3)	190 (48,7)
Stadium choroby, n (%)		
Stadium II	590 (75,3)	291 (74,6)
Stadium III	194 (24,7)	98 (25,1)
Status HER-2, n (%)		
0-1	595 (75,9)	286 (73,3)
2+ [⊕]	188 (24,0)	104 (26,7)

ULN - powyżej normy (ang. *upper limits of normal*)

*Informacje dotyczące rasy i przynależności etnicznej uczestników badania w niektórych przypadkach nie są dostępne ze względu na lokalne przepisy i praktyki; **od jednego pacjenta płci męskiej; ^pozytywny status PD-L1 zdefiniowano jako liczbę komórek (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) wykazujących ekspresję PD-L1 podzieloną przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych × 100. Wartość ≥1 wyznacza pozytywny status PD-L1; ^^kategorie klasyfikacji zmiennych pochodzą z interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych ze zintegrowanym systemem odpowiedzi; ⊕ wszystkie nowotwory z ekspresją HER-2, ocenione na podstawie IHC na 2+, nie wykazały amplifikacji HER-2 w badaniu hybrydyzacji *in situ*.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-522 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
KEYNOTE-522	<ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR), zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego; przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS⁺). 	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź patologiczna zdefiniowana jako ypT0 ypN0 oraz ypT0/Tis; przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (wg wszystkich definicji) u chorych z PD-L1(+); EFS u chorych z PD-L1(+); przeżycie całkowite u chorych z PD-L1(+); bezpieczeństwo (w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej); <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/ wznowy odległej (ang. <i>distant progression or distant recurrence-free survival</i>); ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 i EQ-5DTM; odsetek operacji oszczędzających piersi wśród resekcji doszczętnych; związek pomiędzy biomarkerami molekularnymi (genomowymi, metabolicznymi i/lub proteomicznymi) oraz odpowiedzią/opornością kliniczną, bezpieczeństwem, aktywnością farmakodynamiczną i/lub mechanizmem działania pembrolizumabu i innych terapii; ORR (ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>) w oparciu o kryteria RECIST 1.1: pacjenci którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą lub częściową, a także w oparciu o MRI FTV (ang. <i>functional tumor volume</i>); resztkowe obciążenie rakiem (ang. <i>residual cancer burden</i>): choroba resztkowa w piersi lub w węzle chłonnym w momencie ostatecznej resekcji w ocenie patologa; wskaźniki pCR i EFS u chorych z różnymi poziomami limfocytów T naciekających guz (ang. <i>Tumor-Infiltrating T Lymphocytes</i>, TILs) bazowo.

ypT0 ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego i nieinwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych (ang. *no invasive or noninvasive residual in breast or nodes*); ypT0/Tis ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych; dopuszczalny przetrwały rak nieinwazyjny w piersi (ang. *no invasive residual in breast or nodes; noninvasive breast residuals allowed*); *no invasive residual in breast or nodes*;

noninvasive breast residuals allowed); ypT0/Tis - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi niezależnie od raka przewodowego in situ lub zajęcia węzłów chłonnych (ang. *absence of invasive cancer in the breast irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement*).

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

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „pembrolizumab”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych – otrzymano 243 wyniki w bazie ClinicalTrials.gov (data odcięcia 09.05.2022 r.), z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia dla analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 3.1).

Rejestr clinicaltrialsregister.eu przeszukiwano, uwzględniając chorobę oraz analizowaną interwencję (pembrolizumab). Zastosowano filtr dla badań zakończonych. Otrzymano 11 wyników, z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia dla analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 3.1).

Tab. 17. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.05.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
-	-	-

Tab. 18. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.05.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
-	-	-

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy III (badanie KEYNOTE-522) porównujące skuteczność pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią w kompleksowym leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- całkowitą odpowiedź patologiczną, zdefiniowaną jako:
 - ypT0/Tis ypN0 (wskazującą na brak resztkowego raka inwazyjnego w wyciętym nowotworze piersi oraz we wszystkich pobranych próbkach regionalnych węzłów chłonnych);
 - ypTN0 ypN0 (wskazującą na brak raka inwazyjnego i raka *in situ* w piersi i wszystkich pobranych próbkach węzłów chłonnych);
 - ypT0/Tis (wskazującą na brak raka inwazyjnego, niezależnie od raka przewodowego *in situ* lub zajęcia węzłów chłonnych).
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS tj. progresji choroby, uniemożliwiającej wykonanie doszczętnej resekcji, miejscowej wznowy choroby, odległej wznowy choroby, wystąpienie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny);
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/ wznowy odległej (zdefiniowane jako czas jaki upłynął od randomizacji do progresji odległej lub nawrotu odległego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło jako pierwsze w ocenie badacza);
- jakość życia oceniona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 i EQ-5D™.

Skuteczność stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2) w badaniu KEYNOTE-522 oceniano w populacji ITT, złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. W przypadku kiedy dany punkt końcowy oceniano w więcej niż jednej analizie okresowej, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji. Przedstawione wyniki pochodzą zatem z czwartej (23 marca 2021 r.) analizy okresowej (publikacja Schmid 2022) – wyjątek stanowi pCR, dla którego wyniki dostępne są z pierwszej (data odcięcia 24 września 2018 r.) analizy okresowej (publikacja Schmid 2020). Jakość życia oceniano w populacji FAS (ang. *full analysis set*), złożonej z chorych, którzy podlegali co najmniej 1 ocenie początkowej oraz otrzymali minimum 1 dawkę badanej interwencji. Populacje ITT, uwzględnione w pierwszej i czwartej analizie okresowej różnią się, ponieważ w momencie pierwszej analizy okresowej nie wszyscy chorzy (uwzględniani w czwartej analizie okresowej) przeszli już randomizację. Na dzień daty odcięcia pierwszej analizy okresowej, a więc 24 września 2018 r. jedynie 602 pacjentów zostało poddanych randomizacji.

Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-522.

Punkt końcowy	Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna	N	Standardowa terapia okołooperacyjna	N	
Wyniki pierwszej analizy okresowej* (data odcięcia 24 września 2018 r.) (Schmid 2020)					
pCR stadium ypT0/Tis ypN0, n (%)	260 (64,8)	401	103 (51,2)	201	
pCR stadium ypT0 ypN0, n (%)	240 (59,9)	401	91 (45,3)	201	
pCR stadium ypT0/Tis, n (%)	275 (68,6)	401	108 (53,7)	201	
Wyniki czwartej analizy okresowej (data odcięcia 23 marca 2021 r.) (Schmid 2022**)					
EFS - pierwszorzędowy punkt końcowy	mediana	nr	784	nr	390
	HR [95%CI] PEM vs komparator	HR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,82], p<0,001			
Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon)	n (%)	123 (15,7)	784	93 (23,8)	390
progresja uniemożliwiająca wykonanie doszczętej resekcji	n (%)	14 (1,8)	784	15 (3,8)	390
wznowa miejscowa	n (%)	28 (3,6)	784	17 (4,4)	390
wznowa odległa	n (%)	60 (7,7)	784	51 (13,1)	390
drugi guz pierwotny	n (%)	6 (0,8)	784	4 (1,0)	390
zgon	n (%)	15 (1,9)	784	6 (1,5)	390
EFS - odsetek w 36. miesiącu	n (%)	662*** (84,5)	784	300*** (76,8)	390
OS	mediana	nr	784	nr	390
	HR [95%CI] PEM vs komparator	HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02], p=ns			
OS - odsetek w 36. miesiącu	n (%)	704 (89,7)	784	335 (86,9)	390
Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej	HR [95%CI] PEM vs komparator	HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,82], p<0,05			
Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej - odsetek w 36. mies.	n (%)	682*** (87,0)	784	315*** (80,7)	390

Punkt końcowy	Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna	N	Standardowa terapia okołoperacyjna	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

nr - nie osiągnięto (ang. *not reached*)

* w chwili podanej daty odcięcia randomizacji poddano 602 osoby; ** z wyjątkiem oceny jakości życia pochodzącej z danych wewnętrznych Wnioskodawcy; *** obliczone na podstawie wartości procentowych.

5.1 Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)

Wskaźnik pCR (ypT0/Tis ypN0) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów bez choroby resztkowej w ocenie histopatologicznej wyciętego fragmentu guza oraz wszystkich pobranych regionalnych węzłów chłonnych wybarwionych hematoksyliną i eozyną po zakończeniu systemowej terapii neoadjuwantowej zgodnej z kryteriami AJCC 7. edycji, dostosowanej do stanu zaawansowania nowotworu, ocenionego śródoperacyjnie przez patologa.

Wskaźnik pCR (ypT0 ypN0) jest to odsetek pacjentów bez choroby resztkowej oraz raka *in situ* w ocenie histopatologicznej wyciętego fragmentu guza oraz wszystkich pobranych regionalnych węzłów chłonnych wybarwionych hematoksyliną i eozyną po zakończeniu systemowej terapii neoadjuwantowej zgodnej z aktualnymi kryteriami AJCC (7. edycja), dostosowanej do stanu zaawansowania nowotworu, ocenionego śródoperacyjnie przez patologa.

Wskaźnik pCR (ypT0/Tis) to odsetek pacjentów bez inwazyjnego raka piersi niezależnie od raka przewodowego *in situ* lub zajęcia węzłów chłonnych po zakończeniu systemowej terapii neoadjuwantowej, dobranej do aktualnego stopnia zaawansowania choroby według aktualnych kryteriów AJCC w śródoperacyjnej ocenie patologa.

5.1.1 Data odcięcia 24 września 2018 r.

Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie pembrolizumabu (w porównaniu do grupy komparatora) uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną:

- pCR ypT0/Tis ypN0 (pierwszorzędowy punkt końcowy): OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001; NNT_{bd}=8 [95%CI: 5; 20]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=13,6 pp [95%CI: 5,4; 21,8], p<0,001 (wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanymi kryterium - p = 0,003);
- pCR ypT0ypN0 (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,80 [95%CI: 1,28; 2,54], p=0,0007; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0007; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 17]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,5 pp [95%CI: 6,2; 22,7], p<0,001;

- pCR ypT0/Tis (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,88 [95%CI: 1,33; 2,66], p=0,0004; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,004; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5;16]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,8 pp [95%CI: 6,8; 23,0], p<0,001.

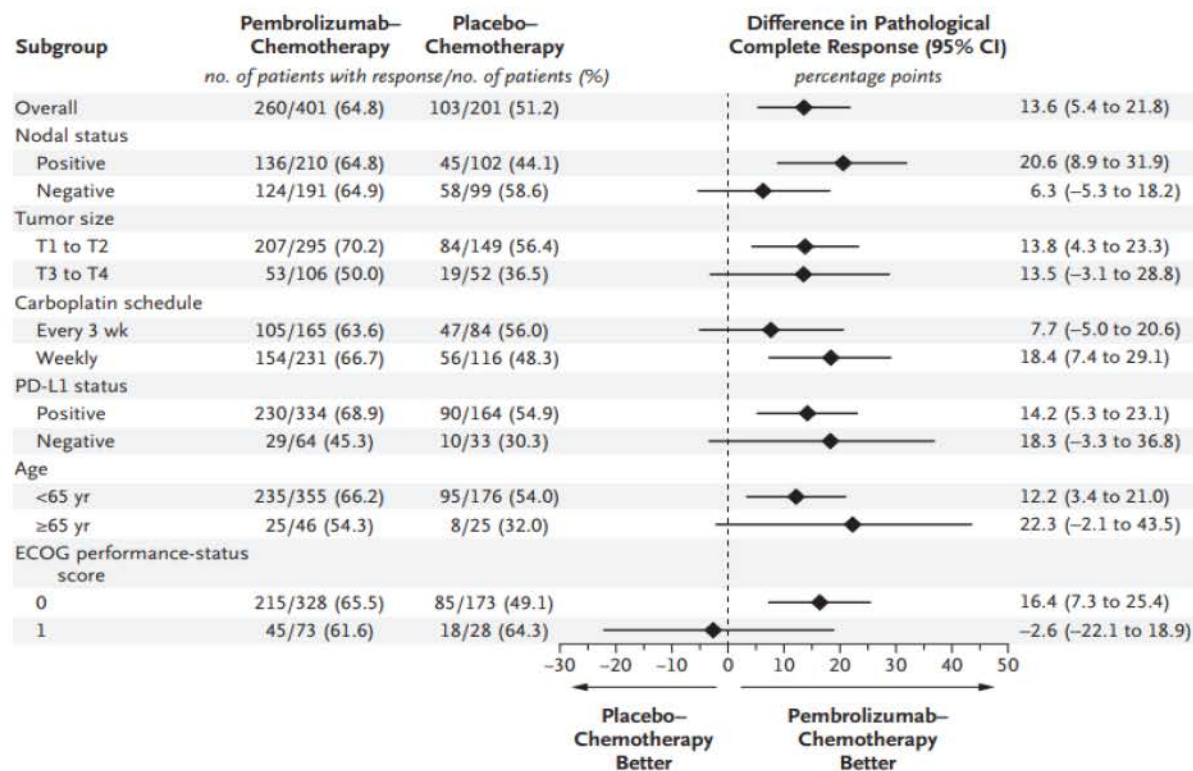
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną w poszczególnych stadiach choroby.

pCR stadium	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]*	p	Oszacowana w badaniu różnica w leczeniu (pp) [95%CI], p**
ypT0/ Tis ypN0	260 (64,8)/ 103 (51,2)	401/ 201	1,75 [1,24; 2,48]	0,00 1	0,14 [0,05; 0,22]	0,00 1	13,6 [5,4; 21,8], p<0,001
ypT0 ypN0	240 (59,9)/ 91 (45,3)	401/ 201	1,80 [1,28; 2,54]	0,00 07	0,15 [0,06; 0,23]	0,00 07	14,5 [6,2; 22,7], p<0,001***
ypT0/ Tis	275 (68,6)/ 108 (53,7)	401/ 201	1,88 [1,33; 2,66]	0,00 04	0,15 [0,07; 0,23]	0,00 04	14,8 [6,8; 23,0], p<0,001***

* NNT dla ypT0/ Tis ypN0 8 [95%CI: 5; 20], ypT0 ypN0 7 [95%CI: 5; 17], ypT0/ Tis 7 [95%CI: 5; 16]; ** wartości uwzględnione w publikacji Schmid 2020; do ich obliczenia posłużono się metodą Miettienena i Nurminena, uwzględniającą zajęcie węzłów chłonnych, rozmiar guza (T1-T2 lub T3-T4) oraz schemat podawania karboplatyny (raz w tygodniu bądź raz na trzy tygodnie). Wynik p<0,003 uznawano za istotny statystycznie; *** brak dokładnych danych w publikacji – przyjęto jak dla ypT0/ Tis ypN0 (ponieważ wyniki liczbowe dla ypT0 ypN0 i ypT0/ Tis są lepsze).

Poniżej przedstawiono również odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR ypT0/Tis ypN0) w poszczególnych podgrupach chorych obejmujących m.in. wielkość guza, schemat podawania karboplatyny czy ekspresję PD-L1) - patrz Rys. 4. Korzyści wynikające ze stosowania pembrolizumabu były konsekwentnie obserwowane w większości podgrup chorych.

Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR ypT0/Tis ypN0) w poszczególnych podgrupach chorych



5.2 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) definiuje się jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia któregokolwiek z poniższych zdarzeń:

- progresji choroby uniemożliwiającej wykonanie doszczętej resekcji;
- miejscowej wznowy choroby;
- odległej wznowy choroby;
- wystąpienie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego;
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

5.2.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), uzyskanych dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. (czwarta analiza okresowa), oszacowano że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z komparatorem związane było z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętej resekcji, miejscowej lub odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy) o 37%** (HR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,82], p<0,001).

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń początkowo znajdują się w zbliżonym położeniu (patrz Rys. 5). Ok. 12 miesiąca terapii krzywe się rozdzielają - ta dotycząca pembrolizumabu znacząco się spłaszcza w porównaniu z krzywą dotyczącą komparatora. Świadczy to o mniejszym ryzyku wystąpienia wcześniej zdefiniowanych zdarzeń w grupie chorych przyjmujących pembrolizumab (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną.

Mniejsze ryzyko zdarzeń składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy EFS raportowano w grupie pembrolizumabu niezależnie od wyniku w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi patologicznej. Zgodnie z wynikami dodatkowo przeprowadzonej analizy wśród pacjentów bez patologicznej odpowiedzi całkowitej 96 z 290 (33,1%) w grupie pembrolizumabu i 77 z 173 (44,5%) w grupie chemioterapii miało zdarzenie lub zmarło (HR=0,70 [95% CI: 0,52; 0,95]) (Schmid 2022). Ogólnie wyniki badania KEYNOTE-522 wykazały, że korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w przypadku leczenia pembrolizumabem u pacjentek z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi przekroczyły oczekiwany wzrost odsetka pacjentek z samą patologiczną odpowiedzią całkowitą (Sikov 2019, Cortazar 2014, Huang 2020a, Spring 2019, Briggs 2019, Huang 2020b).

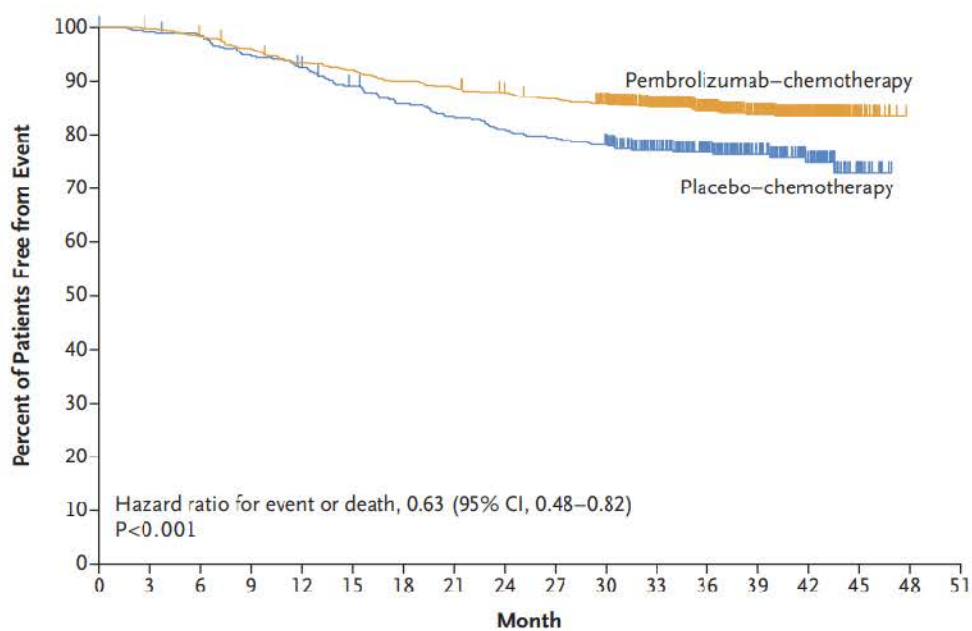
Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był **istotnie statystycznie mniejszy w grupie pembrolizumabu niż komparatora**: (15,7% vs 23,8%; OR=0,59 [95%CI: 0,44; 0,80], p=0,0007; RD=-0,08 [95%CI: -0,13;-0,03], p=0,001; NNT_{39,1mies.}=13 [95%CI: 8; 32]).

Analizując poszczególne składowe EFS istotne statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołooperacyjnej pojawiała się wznowa odległa, która była najczęściej występującym zdarzeniem wchodzącym w skład EFS (7,7% vs 13,1%; OR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,82], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,005; NNT_{39,1mies.}=19 [95%CI: 11; 63]).

W przypadku progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętnej resekcji wynik wykazał istotność statystyczną na korzyść pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) vs standardowa opieka okołooperacyjna w odniesieniu do parametru OR, ale nie RD (1,8% vs 3,8%; OR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,95], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,0006], p=ns). Odsetki występowania pozostałych zdarzeń (w tym zgonu) wchodzących w skład EFS były porównywalne pomiędzy grupami, zarówno w zakresie parametru OR jak i RD - patrz Tab. 21.

Oszacowany w 36. miesiącu leczenia odsetek EFS (przeżycie wolne od zdefiniowanego zdarzenia) wynosił 84,5% oraz 76,8% odpowiednio w grupach pembrolizumabu i komparatora: OR=1,63 [95%CI: 1,20; 2,21], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,003; NNT_{39,1mies.}=14 [95%CI: 9; 39]. Był on **istotny statystycznie na korzyść pembrolizumabu**.

Rys. 5. Krzywa Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacjach chorych leczonych pembrolizumabem (+ standardowa terapia okołooperacyjna) i standardową terapią okołooperacyjną w skojarzeniu z odpowiednią chemioterapią w badaniu KEYNOTE-522 w populacji ITT.



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembrolizumab-chemotherapy	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo-chemotherapy	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

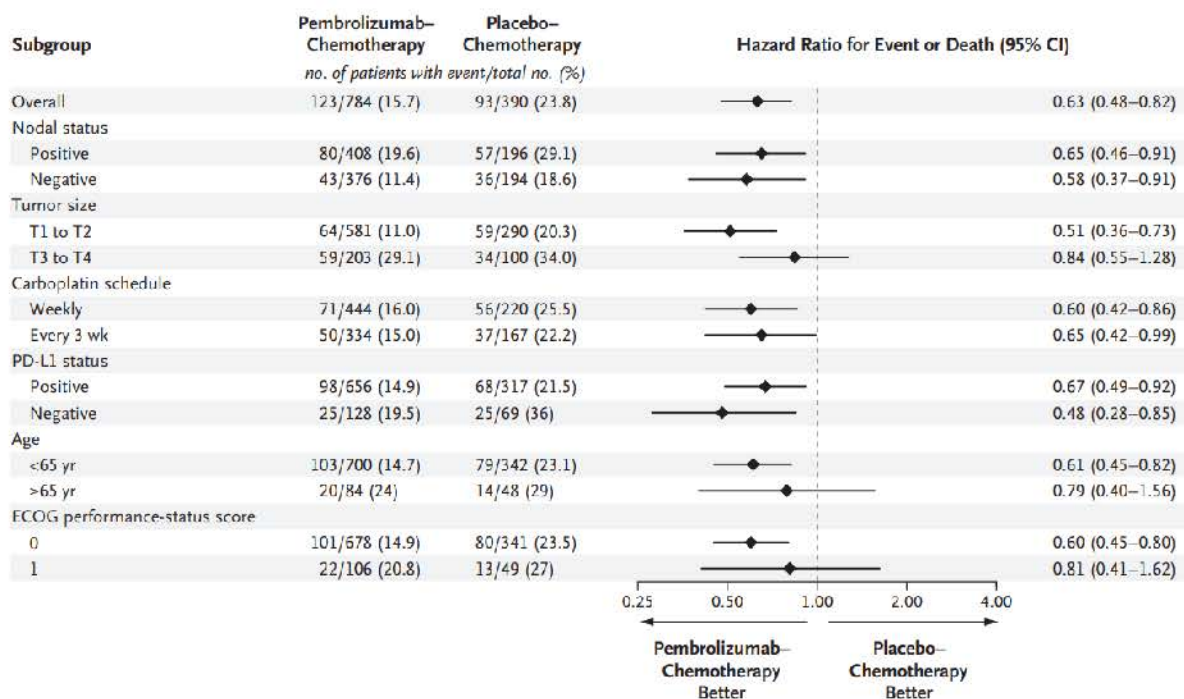
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. EFS.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Odsetek osób, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon)	123 (15,7) / 93 (23,8)	784 / 390	0,59 [0,44; 0,80]	0,0007	-0,08 [-0,13; -0,03]	0,001**
progresja uniemożliwiająca wykonanie doszczętniej resekcji	14 (1,8) / 15 (3,8)	784 / 390	0,45 [0,22; 0,95]	0,04	-0,02 [-0,04; 0,0006]	ns
wznowa miejscowa	28 (3,6) / 17 (4,4)	784 / 390	0,81 [0,44; 1,50]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns
wznowa odległa	60 (7,7) / 51 (13,1)	784 / 390	0,55 [0,37; 0,82]	0,003	-0,05 [-0,09; - 0,02]	0,005^
drugi guz pierwotny	6 (0,8) / 4 (1,0)	784 / 390	0,74 [0,21; 2,65]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns
zgon	15 (1,9) / 6 (1,5)	784 / 390	1,25 [0,48; 3,24]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns
EFS - odsetek w 36. mies.	662* (84,5) / 300* (76,8)	784 / 390	1,63 [1,20; 2,21]	0,002	0,08 [0,03; 0,12]	0,003^^

*wartość obliczona na podstawie danych procentowych; ** NNT=13 [95%CI: 8; 32]; ^ NNT=19 [95%CI: 11; 63]; ^^ NNT=14 [95%CI: 9; 39].

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy przeżycia wolnego od zdarzeń w podgrupach zdefiniowanych zgodnie z charakterystyką wyjściową. Korzyści wynikające ze stosowania pembrolizumabu były konsekwentnie obserwowane we wszystkich podgrupach pacjentów - patrz Rys. 6.

Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w poszczególnych podgrupach chorych.



5.3 Przeżycie całkowite (OS)

5.3.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Od ok. 27. miesiąca krzywa zaczynają się rozchodzić na korzyść stosowania pembrolizumabu. Zgodnie z danymi czwartej analizy okresowej stosowanie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) vs standardowej opieki okołooperacyjnej związane było z ryzykiem zgonu niższym o 28% (HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02]). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

Analizując OS warto uwzględnić również fakt, że dopuszczano możliwość leczenia innym lekiem anty-PD-1, co może powodować zawyżenie skuteczności w ramieniu komparatora.

Odsetek zgonów był niższy w ramieniu pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu ze standardową opieką okołooperacyjną - wynik wykazał istotność statystyczną w zakresie parametru OR (10,2% vs 14,1%): OR=0,69 [95%CI: 0,48; 0,999], p=0,0495; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns.

Odsetek OS w 36. mies. był wyższy w ramieniu pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołooperacyjnej - wynik wykazał istotność statystyczną w zakresie parametru OR (89,7% vs 86,9%): OR=1,44 [95%CI: 1,001; 2,09]; p=0,0495; RD=0,04 [95%CI: -0,002; 0,08], p=ns).

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zgony	80 (10,2) / 55 (14,1)	784 / 390	0,69 [0,48; 0,999]	0,0495	-0,04 [-0,08; 0,002]	ns
OS 36 mies.	704 (89,8) / 335 (86,9)	784 / 390	1,44 [1,001; 2,09]	0,0495	0,04 [-0,002; 0,08]	ns

5.4 Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej

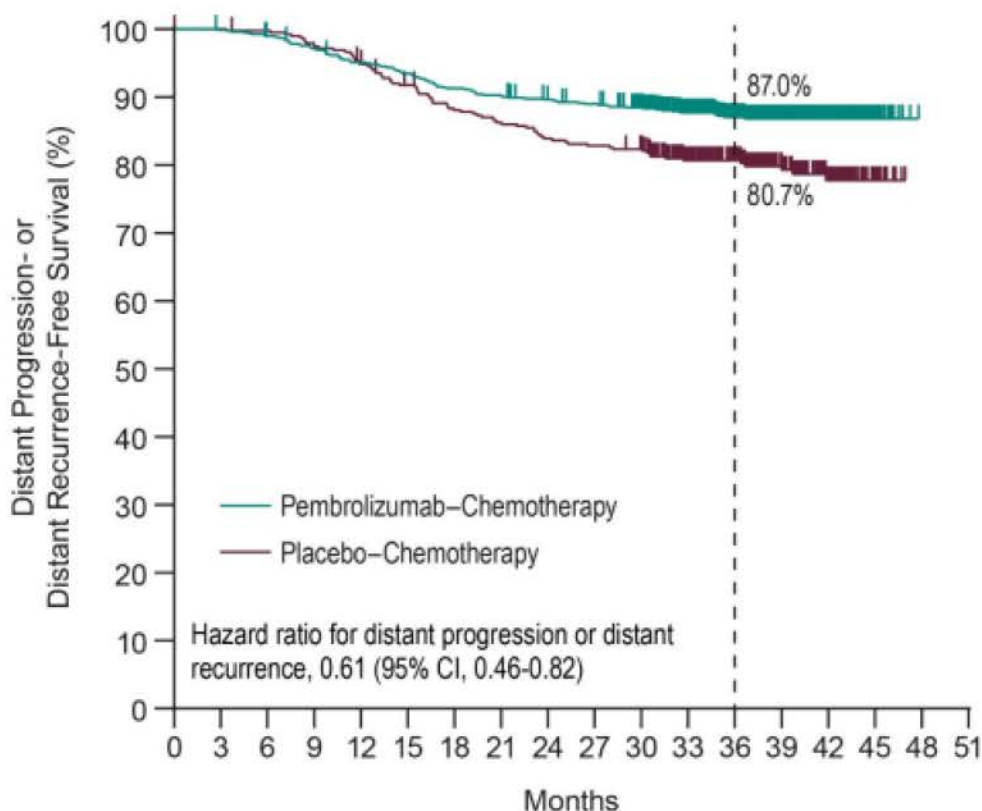
Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do pojawienia się odległej progresji, nawrotu odległego/wznowy odległej bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpiło jako pierwsze.

5.4.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Badanie KEYNOTE-522 umożliwiło oszacowanie przeżycia wolnego od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej. **Ryzyko wystąpienia progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie chorych stosujących pembrolizumab w porównaniu z chorymi z grupy komparatora: HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,82] - patrz Rys. 7.**

W grupie **pembrolizumabu** (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołooperacyjnej **odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy nie doświadczyli progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny do 36. miesiąca: OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,008; NNT_{39,1mies.}=17 [95%CI: 10; 61].**

Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące przeżycie wolne od odległej progresji, nawrotu odległego/wznowy odległej w populacji ITT - data odcięcia 23 marca 2021 r.



No. at Risk

Pembrolizumab-Chemotherapy	784	782	773	758	741	728	711	702	692	685	663	561	439	308	167	29	0	0
Placebo-Chemotherapy	390	389	387	379	367	352	337	330	321	317	312	259	202	143	84	17	0	0

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej w 36. mies.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - odsetek w 36. mies.	682* (87,0) / 315* (80,7)	784 / 390	1,59 [1,15; 2,21]	0,005	0,06 [0,02; 0,11]	0,008**

* obliczone na podstawie podanych wartości procentowych; NNT=17 [95%CI: 10; 61].

5.5 Jakość życia

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-522 oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 i EQ-5D™ VAS. Wyniki uwzględnione w niniejszym rozdziale pochodzą z danych wewnętrznych Wnioskodawcy.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) to zintegrowany system oceny jakości życia pacjentów onkologicznych, uczestniczących w badaniach klinicznych i innych rodzajach badań, w których zbierane są wyniki zgłaszane są przez pacjentów. EORTC QLQ-C30 jest

przeznaczony do użytku z szeroką gamą populacji pacjentów, a jego uzupełnienie o odpowiedni moduł umożliwia suplementację o pytania specyficzne dla danego rodzaju nowotworu (Scott 2008).

Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (m.in. fizycznym, emocjonalnym i społecznym), skalach objawowych (oceniających zmęczenie, ból i nudności/wymioty), skali GHS/QOL (ogólny stan zdrowia/jakość życia, ang. *global health status/quality of life*), 6-ciu pojedynczych domenach, oceniających obecność objawów powszechnie występujących u pacjentów z chorobą nowotworową (duszność, utrata apetytu, bezsenność, zaparcia, biegunka) oraz wpływu kwestii finansowych, związanych z leczeniem.

Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 to 23-elementowy kwestionariusz dotyczący jakości życia chorych na raka piersi. Zawiera on dwie funkcjonalne skale (obraz ciała i funkcjonowanie seksualne) oraz 3 skale objawów (Montazeri 2000).

Kwestionariusz EQ-5DTM VAS (ang. *EuroQol 5 Dimensions visual analogue scale*) to z kolei standardowy 5-wymiarowy kwestionariusz używany do oceny efektów zdrowotnych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS).

[Redacted content]

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

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne fazy III (badanie KEYNOTE-522) porównujące bezpieczeństwo pembrolizumabu w (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią w kompleksowym leczeniu okołooperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne);
- zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, w tym stopnia ≥ 3 (łącznie);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (łącznie);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie);
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna w badaniu KEYNOTE-522 oceniano w populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej interwencji i/lub przeszli operację. W przypadku kiedy dany punkt końcowy oceniano w więcej niż jednej analizie okresowej, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki pochodzące z najdłuższego okresu obserwacji. Przedstawione wyniki pochodzą zatem z czwartej (23 marca 2021 r., mediana czasu obserwacji 39,1 [zakres 30,0; 48,0] mies.) analizy okresowej. Profil bezpieczeństwa raportowany do czasu drugiej analizy okresowej był zbliżony.

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono zdarzenia niepożądane, zachodzące w stopniu ≥ 3 z częstością co najmniej 5%.

Tab. 25. Zdarzenia niepożądane raportowane dla fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej łącznie - data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna (N=783)		Standardowa opieka okołooperacyjna (N=389)	
	Wszystkie	≥3 stopnia	Wszystkie	≥3 stopnia
Zdarzenia niepożądane				
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	777 (99,2)	645 (82,4)	389 (100)	306 (78,7)
Anemia, n (%)	463 (59,1)	153 (19,5)	229 (58,9)	61 (15,7)
Gorączka neutropeniczna, n (%)	151 (19,3)	144 (18,4)	66 (17,0)	63 (16,2)
Neutropenia, n (%)	376 (48,0)	276 (35,2)	190 (48,8)	134 (34,4)
Podwyższony poziom ALAT, n (%)	238 (30,4)	50 (6,4)	108 (27,8)	11 (2,8)
Obniżona liczba neutrofilii, n (%)	191 (24,4)	149 (19,0)	113 (29,0)	92 (23,7)
Obniżona liczba leukocytów, n (%)	113 (14,4)	61 (7,8)	56 (14,4)	21 (5,4)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie [^] , n(%)	774 (98,9)	604 (77,1)	388 (99,7)	285 (73,3)
Anemia, n (%)	429 (54,8)	141 (18,0)	215 (55,3)	58 (14,9)
Obniżona liczba neutrofilii, n (%)	185 (23,6)	146 (18,6)	112 (28,8)	90 (23,1)
Podwyższony poziom ALAT, n (%)	204 (26,1)	43 (5,5)	98 (25,2)	9 (2,3)
Neutropenia, n (%)	367 (46,9)	270 (34,5)	185 (47,6)	130 (33,4)
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym**				
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym łącznie, n (%)	262 (33,5)	101 (12,9)	44 (11,3)	4 (1,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	341 (43,6)		111 (28,5)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)	267 (34,1)		78 (20,1)	
Przerwanie leczenia z powodu różnych typów ZN				
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, n (%)	234 (29,9)		60 (15,4)	
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, n (%)	217 (27,7)		55 (14,1)	
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, n (%)	94 (12,0)		15 (3,9)	
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, n (%)	84 (10,7)		11 (2,8)	

* Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem zostały przypisane przez badaczy; chorzy mogli doświadczyć więcej niż 1 zdarzenia; ** zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym zostały określone na podstawie wytycznych

sponsora, niezależnie od przypisanego leczenia; ^ odnotowano 4 ZN związane z leczeniem, prowadzące do zgonu w grupie PEM oraz 1 takie ZN w grupie komparatora.

ALAT - aminotransferaza asparaginianowa

6.1 Zdarzenia niepożądane

6.1.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. zdarzenia niepożądane występowały **rzadziej w grupie pembrolizumabu** (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołoperacyjnej – wynik był istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD, ale nie OR (OR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,01 [95%CI:-0,01; -0,0004], p=0,04).

Ze zbliżoną częstością w obydwu grupach raportowano występowanie następujących ZN:

- anemia: OR=1,01 [95%CI: 0,79; 1,29], p=ns; RD=0,003 [95%CI: 0,06; 0,06], p=ns;
- gorączka neutropeniczna: OR=1,17 [95%CI: 0,85; 1,61], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns;
- neutropenia: OR=0,97 [95%CI: 0,76; 1,23], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns;
- podwyższony poziom ALAT: OR=1,14 [95%CI: 0,87; 1,49], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns;
- obniżona liczba neutrofilii: OR=0,79 [95%CI: 0,60; 1,04], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns;
- obniżona liczba leukocytów: OR=1,00 [95%CI: 0,71; 1,42], p=ns; RD=0,0004 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns.

Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	777 (99,2) / 389 (100)	783 / 389	0,15 [0,01; 2,73]	ns	-0,008 [-0,02; -0,0004]	0,04
Anemia, n (%)	463 (59,1) / 229 (58,9)	783 / 389	1,01 [0,79; 1,29]	ns	0,003 [-0,06; 0,06]	ns
Gorączka neutropeniczna, n (%)	151 (19,3) / 66 (17,0)	783 / 389	1,17 [0,85; 1,61]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns
Neutropenia, n (%)	376 (48,0) / 190 (48,8)	783 / 389	0,97 [0,76; 1,23]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns
Podwyższony poziom ALAT, n (%)	238 (30,4) / 108 (27,8)	783 / 389	1,14 [0,87; 1,49]	ns	0,03 [-0,03; 0,08]	ns
Obniżona liczba neutrofilii, n (%)	191 (24,4) / 113 (29,0)	783 / 389	0,79 [0,60; 1,04]	ns	-0,05 [-0,10; 0,01]	ns
Obniżona liczba leukocytów, n (%)	113 (14,4) / 56 (14,4)	783 / 389	1,00 [0,71; 1,42]	ns	0,0004 [-0,04; 0,04]	ns

6.2 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3

6.2.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały ze zbliżoną częstością w grupach pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) i standardowej opieki okołoperacyjnej (OR=1,27 [95%CI: 0,94; 1,72], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns).

Ze zbliżoną częstością w obydwu grupach raportowano występowanie następujących ZN stopnia ≥ 3 :

- anemia: OR=1,31 [95%CI: 0,94; 1,81], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns;
- gorączka neutropeniczna: OR=1,17 [95%CI: 0,85; 1,61], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns;
- neutropenia: OR=1,04 [95%CI: 0,80; 1,34], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns;
- obniżona liczba neutrofilii: OR=0,76 [95%CI: 0,57; 1,02], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,004], p=ns;
- obniżona liczba leukocytów: OR=1,48 [95%CI: 0,89; 2,47], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns.

Pośród rozważanych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , istotnie częściej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołoperacyjnej występował podwyższony poziom ALAT: OR=2,34 [95%CI: 1,21; 4,56], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,003; NNH_{39,1 mies.}=28 [95%CI: 16; 84].

Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie, n (%)	645 (82,4) / 306 (78,7)	783 / 389	1,27 [0,94; 1,72]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns
Anemia, n (%)	153 (19,5) / 61 (15,7)	783 / 389	1,31 [0,94; 1,81]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns
Gorączka neutropeniczna, n (%)	144 (18,4) / 63 (16,2)	783 / 389	1,17 [0,85; 1,61]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns
Neutropenia, n (%)	276 (35,2) / 134 (34,4)	783 / 389	1,04 [0,80; 1,34]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns
Podwyższony poziom ALAT, n (%)	50 (6,4) / 11 (2,8)	783 / 389	2,34 [1,21; 4,56]	0,01	0,04 [0,01; 0,06]	0,003*
Obniżona liczba neutrofilii, n (%)	149 (19,0) / 92 (23,7)	783 / 389	0,76 [0,57; 1,02]	ns	-0,05 [-0,10; 0,004]	ns
Obniżona liczba leukocytów, n (%)	61 (7,8) / 21 (5,4)	783 / 389	1,48 [0,89; 2,47]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns

* NNH=28 [95%CI: 16; 84].

6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.3.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-522 dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały z porównywalną częstością w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) i standardowej opieki okołooperacyjnej: OR=0,22 [95%CI: 0,03; 1,76], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,0001], p=ns.

Z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały również następujące poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:

- anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,25], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns;
- obniżona liczba neutrofilii: OR=0,77 [95%CI: 0,58; 1,01], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,002], p=ns;
- podwyższony poziom ALAT: OR=1,05 [95%CI: 0,79; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns;
- Neutropenia: OR=0,97 [95%CI: 0,76; 1,24], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns.

Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	774 (98,9) / 388 (99,7)	783 / 389	0,22 [0,03; 1,76]	ns	-0,01 [-0,02; 0,0001]	ns
Anemia	429 (54,8) / 215 (55,3)	783 / 389	0,98 [0,77; 1,25]	ns	-0,005 [-0,07; 0,06]	ns
Obniżona liczba neutrofilii	185 (23,6) / 112 (28,8)	783 / 389	0,77 [0,58; 1,01]	ns	-0,05 [-0,11; 0,002]	ns
Podwyższony poziom ALAT	204 (26,1) / 98 (25,2)	783 / 389	1,05 [0,79; 1,38]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns
Neutropenia	367 (46,9) / 185 (47,6)	783 / 389	0,97 [0,76; 1,24]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns

6.4 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem

6.4.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-522 dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem łącznie występowały z porównywalną częstością w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) i standardowej opieki okołooperacyjnej: OR=1,23 [95%CI: 0,93; 1,63], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns.

Z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały również następujące poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 :

- anemia: OR=1,25 [95%CI: 0,90; 1,75], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns;
- obniżona liczba neutrofilii: OR=0,76 [95%CI: 0,57; 1,02], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,09; 0,01], p=ns;
- neutropenia: OR=1,05 [95%CI: 0,81; 1,36], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns.

Istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do grupy standardowej opieki okołoperacyjnej obserwowano występowanie podwyższonego poziomu ALAT: OR=2,45 [95%CI: 1,18; 5,09], p=0,02; RD=0,03 [0,01; 0,05], p=0,004; NNH_{39,1mies.}=31 [95%CI: 18; 100].

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem łącznie	604 (77,1) / 285 (73,3)	783 / 389	1,23 [0,93; 1,63]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns
Anemia	141 (18,0) / 58 (14,9)	783 / 389	1,25 [0,90; 1,75]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns
Obniżona liczba neutrofilii	146 (18,6) / 90 (23,1)	783 / 389	0,76 [0,57; 1,02]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns
Podwyższony poziom ALAT	43 (5,5) / 9 (2,3)	783 / 389	2,45 [1,18; 5,09]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,004*
Neutropenia	270 (34,5) / 130 (33,4)	783 / 389	1,05 [0,81; 1,36]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns

* NNH=31 [95%CI: 18; 100].

6.5 Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym

6.5.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-522 dla daty odcięcia 23 marca 2021 r. istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu ze standardową opieką okołoperacyjną występowały:

- zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym: OR=3,94 [95%CI: 2,79; 5,58], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,18; 0,27], p<0,00001; NNH_{39,1mies.}=4 [95%CI: 3; 5];
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z układem immunologicznym: OR=14,25 [95%CI: 5,21; 39,02], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], p<0,00001; NNH_{39,1mies.}=8 [95%CI: 6; 10].

Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym w ramieniu pembrolizumabu w większości przypadków charakteryzowały się nieznacznym nasileniem. Ich występowanie było skutecznie eliminowane m.in. poprzez przerwanie leczenia, podanie glikokortykosteroidów czy zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Podkreśla to ważną rolę wczesnej identyfikacji i leczenia zdarzeń niepożądanych w celu minimalizacji ryzyka i zapewnienia ciągłości terapii. Analizy badań klinicznych, w których długotrwale stosowano pembrolizumab w leczeniu innych rodzajów nowotworów wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo pembrolizumabu, bez oznak które wskazywałyby na odległą toksyczność (Schmid 2022).

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	262 (33,5) / 44 (11,3)	783 / 389	3,94 [2,79; 5,58]	<0,00001	0,22 [0,18; 0,27]	<0,00001*
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z układem immunologicznym	101 (12,9) / 4 (1,0)	783 / 389	14,25 [5,21; 39,02]	<0,00001	0,12 [0,09; 0,14]	<0,00001**

* NNH=4 [95%CI: 3; 5]; ** NNH=8 [95%CI: 6; 10].

6.6 Ciężkie zdarzenia niepożądane

6.6.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 23 marca 2021 r., ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych pembrolizumabem (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu z chorymi leczonymi standardową opieką okołoperacyjną: OR=1,93 [95%CI: 1,49; 2,51], $p < 0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,21], $p < 0,00001$; NNH_{39,1mies.}=6 [95%CI: 4; 10].

Pomimo wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pembrolizumabu, nie utrudniało to możliwości podawania chemioterapii neoadjuwantowej. Jest to niezwykle ważne, ponieważ podanie mniejszej dawki niż planowana w terapii neoadjuwantowej wiąże się z gorszymi wynikami długoterminowymi (Schmid 2022).

Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Ciężkie zdarzenia niepożądane	341 (43,6) / 111 (28,5)	783 / 389	1,93 [1,49; 2,51]	<0,00001	0,15 [0,09; 0,21]	<0,00001*

* NNH=6 [95%CI: 4; 10].

6.7 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

6.7.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa dla daty odcięcia 23 marca 2021 r., ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych pembrolizumabem (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu z chorymi leczonymi standardową opieką okołoperacyjną: OR=2,06 [95%CI: 1,55; 2,75], $p < 0,00001$; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,19], $p < 0,00001$; NNH_{39,1mies.}=7 [95%CI: 5; 11].

Pomimo wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pembrolizumabu, nie utrudniało to możliwości podawania chemioterapii neoadjuwantowej. Jest to niezwykle ważne, ponieważ podanie mniejszej dawki niż planowana w terapii neoadjuwantowej wiąże się z gorszymi wynikami długoterminowymi (Schmid 2022).

Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	267 (33,5) / 78 (20,1)	783 / 389	2,06 [1,55; 2,75]	<0,00001	0,14 [0,09; 0,19]	<0,00001*

* NNH=7 [95%CI: 5; 11].

6.8 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych

6.8.1 Data odcięcia 23 marca 2021 r.

Analiza bezpieczeństwa dotycząca odsetków chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-522 wykazała, że chorzy leczeni pembrolizumabem (+ standardowa terapia okołoperacyjna) istotnie statystycznie częściej przerywali leczenie w porównaniu do chorych leczonych standardową opieką okołoperacyjną:

- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: OR=2,34 [95%CI: 1,71; 3,20], $p < 0,00001$; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], $p < 0,00001$; NNH_{39,1mies.}=6 [95%CI: 5; 10];
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=2,33 [95%CI: 1,68; 3,22], $p < 0,00001$; RD=0,14 [85%CI: 0,09; 0,18], $p < 0,00001$; NNH_{39,1mies.}=7 [95%CI: 5; 11];

- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: OR=3,40 [95%CI: 1,94; 5,95], p<0,00001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,11], p<0,0001; NNH_{39,1mies.}=12 [95%CI: 8;19];
- przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=4,13 [95%CI: 2,18; 7,84], p<0,0001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,11], p<0,00001; NNH_{39,1mies.}=12 [95%CI: 9;19].

Pomimo tego w badaniu wykazano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do parametrów dotyczących oceny skuteczności zastosowanej terapii.

Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	234 (29,9) / 60 (15,4)	783 / 389	2,34 [1,71; 3,20]	<0,00001	0,14 [0,10; 0,19]	<0,00001*
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	217 (27,7) / 55 (14,1)	783 / 389	2,33 [1,68; 3,22]	<0,00001	0,14 [0,09; 0,18]	<0,00001**
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych	94 (12,0) / 15 (3,9)	783 / 389	3,40 [1,94; 5,95]	<0,0001	0,08 [0,05; 0,11]	<0,00001 [^]
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	84 (10,7) / 11 (2,8)	783 / 389	4,13 [2,18; 7,84]	<0,0001	0,08 [0,05; 0,11]	<0,00001 ^{^^}

* NNH=6 [95%CI: 5; 10]; ** NNH=7 [95%CI: 5; 11]; [^] NNH=12 [95%CI: 8; 19]; ^{^^} NNH=12 [95%CI: 9; 19].

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 6 maja 2022 r. (patrz rozdz. 3.2).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla pembrolizumabu w TNBC, co może wynikać z niewielkiego czasu jaki upłynął od rejestracji pembrolizumabu w leczeniu TNBC.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.3. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.5.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla pembrolizumabu bez względu na skojarzenie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 09.05.2022 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pembrolizumabu (EMA) – dostęp 09.05.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA - dostęp 09.05.2022 r.

Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 004	53	2 057
Zaburzenia serca	1 474	59	1 533
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	78	9	87
Zaburzenia ucha i błędnika	94	12	106
Zaburzenia endokrynologiczne	3 357	86	3 443
Zaburzenia oka	721	57	778
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 486	366	4 852
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	6 041	1 259	7 300
Zaburzenia wątroby	2 631	69	2 700
Zaburzenia układu immunologicznego	948	42	990
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 675	169	2 844
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	3 768	742	4 510
Nieprawidłowe wyniki badań	2 857	254	3 111
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 096	156	2 252
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 332	193	2 525
Choroby nowotworowe	5 547	566	6 113
Zaburzenia układu nerwowego	2 691	253	2 944
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	7	0	7
Problemy związane z produktem	18	8	26
Zaburzenia psychiczne	558	93	651
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 827	91	1 918
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	118	12	130
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 412	240	5 652
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3 735	182	3 917
Okoliczności społeczne	44	15	59
Procedury chirurgiczne i medyczne	263	152	415
Zaburzenia naczyniowe	1 018	90	1 108
Łącznie	28 096	2 109	30 205

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 09.05.2022 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) - dostęp 09.05.2022 r. - odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dla pembrolizumabu, według których zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka/nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu:

- lipiec-wrzesień 2021 r. pojawiło się doniesienie o możliwości wystąpienia zespołu rozpadu nowotworu - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 1);
- kwiecień-czerwiec 2021 r. pojawiło się doniesienie o martwiczym zapaleniu powięzi - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 2);
- styczeń-marzec 2021 r. pojawiło się doniesienie o twardzinie układowej i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 3);
- kwiecień-czerwiec 2017 r. pojawiło się doniesienie o powikłaniach allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych - oraz informacja o zespole Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizie naskórka, która została już zawarta na etykiecie produktu Keytruda® (FDA 4);
- styczeń-marzec 2017 r. pojawiło się doniesienie o toksyczności ocznej, w tym utracie wzroku i odwarstwieniu siatkówki - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 5).

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 09.05.2022 r.

Tab. 35. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 885
Zaburzenia serca	1 521
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	58
Zaburzenia ucha i błędnika	154
Zaburzenia endokrynologiczne	2 426
Zaburzenia oka	839
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 810
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	10 667
Zaburzenia wątroby	2 019
Zaburzenia układu immunologicznego	919
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 215
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	7 059
Nieprawidłowe wyniki badań	3 750
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 568
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 112
Choroby nowotworowe	6 110
Zaburzenia układu nerwowego	3 495
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	9
Problemy związane z produktem	104
Zaburzenia psychiczne	1 063
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 725
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	180
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 654
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 523
Sytuacje społeczne	135
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	737
Zaburzenia naczyniowe	1 312
Łącznie	71 049

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 09.05.2022 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania interwencji obejmującej stosowanie pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu w porównaniu ze standardową terapią okołooperacyjną.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołooperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, terapię sekwencyjną paklitaksel + karboplatyna a następnie doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (ewentualnie sekwencja odwrotna o porównywalnej skuteczności choć zgodnie z wytycznymi europejskimi z 2019 r. sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji; brak terapii w leczeniu adjuwantowym). Szczegółowe uzasadnienie wyboru chemioterapii przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołooperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

Do dnia 6.05.2022 r. zidentyfikowano jedno międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III (badanie KEYNOTE-522) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid], kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid przed zabiegiem chirurgicznym] w kompleksowym leczeniu okołooperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi. Nie odnaleziono badań wtórnych czy dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia. Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na niedawną datę rejestracji pembrolizumabu przez EMA (23.05.2022; EMA 2022).

Włączone do niniejszej analizy badanie KEYNOTE-522 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, w którym pacjenci otrzymywali leczenie w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej. Zgodnie z oceną wg skali Cochrane metodyka badania KEYNOTE-522 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów, gdzie ryzyko oceniono jako nieznanne. Z uwagi na to, że patolog oceniający pCR, czyli pierwszorzędowny PK, był zaślepiony, wydaje się, że ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną jest niskie. Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie KEYNOTE-522 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad, co świadczy o jego wysokiej jakości.

Badanie KEYNOTE-522 dotyczy porównania pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) z reprezentatywnym schematem standardowej terapii. Standardową chemioterapię okołooperacyjną w badaniu stanowiła terapia sekwencyjna paklitaksel + karboplatyna a następnie doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid stosowane w leczeniu neoadjuwantowym. Stosowanie w praktyce polskiej schematu użytego w badaniu KEYNOTE-522 zostało potwierdzone w badaniu ankietowym (patrz Analiza wpływu na budżet). Badanie KEYNOTE-522 zostało zaprojektowane, aby wykazać skuteczność całego schematu okołooperacyjnego, dlatego wnioskowanie o skuteczności dla którejkolwiek jego części osobno jest nieuprawnione.

Badanie KEYNOTE-522 obejmowało 1174 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia pembrolizumabu (N=784; badanie dotyczy pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tyg.) oraz standardowej terapii okołooperacyjnej (N=390). Pacjenci przydzieleni do grupy komparatora nie mogli zostać przeniesieni do grupy pembrolizumabu. U tych pacjentów dozwolone było jednak wdrożenie innego leku anty-PD-1 (po zakończeniu terapii sekwencyjnej paklitakselem + karboplatyną a następnie doksorubicyną (lub epirubicyną) + cyklofosfamidem), co może powodować zawyżenie skuteczności w ramieniu komparatora.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pierwszej (której głównym celem była analiza pCR) i czwartej analizy okresowej w oparciu odpowiednio o publikacje pełnotekstowe Schmid 2020 i Schmid 2022. W publikacji Schmid 2020 dostępne są również wyniki dla drugiej analizy okresowej, jednakże zdecydowano przedstawić wyniki bardziej dojrzałe, tj. z czwartej analizy okresowej w oparciu o publikację Schmid 2022.

Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), określanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji. Wyjątek stanowiła populacja, w której oceniano jakość życia - była to populacja FAS, złożona z chorych, którzy podlegali co najmniej 1 ocenie początkowej oraz otrzymali minimum 1 dawkę badanej interwencji. Ponadto liczebność populacji ITT, którą uwzględniano w przypadku czwartej analizy okresowej różni się od liczebności uwzględnionej w ramach pierwszej analizy okresowej (ocena pCR), ponieważ w momencie wykonywania pierwszej analizy okresowej randomizacja była jeszcze w toku (randomizacji poddano łącznie 602 pacjentów w obydwu grupach). Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji oraz przyjęli co najmniej 1 dawkę przydzielonej terapii i/lub przeszli operację.

Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR ypT0/Tis ypN0) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe. Do drugorzędowych PK, których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie, należały: pCR ypT0 ypN0, ypT0/Tis, przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo. Wśród dodatkowych punktów końcowych wymieniono m.in.: ocenę jakości życia, przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej, odsetek operacji oszczędzających piersi wśród resekcji doszczętnych oraz związek pomiędzy biomarkerami molekularnymi (genomowymi, metabolicznymi i/lub proteomicznymi) oraz odpowiedzią/opornością kliniczną, bezpieczeństwem, aktywnością farmakodynamiczną i/lub mechanizmem działania pembrolizumabu i innych terapii. Nie wszystkie z wyników dotyczących analizowanych punktów końcowych zostały dotychczas opublikowane. Dane na temat jakości życia pochodzą z danych wewnętrznych Wnioskodawcy.

Oczekiwane jest raportowanie kolejnych wartości OS, pochodzących z dłuższych okresów obserwacji.

W ramach niniejszego opracowania dotyczącego oceny bezpieczeństwa pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) vs standardowa terapia okołoperacyjna uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane, zachodzące w stopniu ≥ 3 z częstością co najmniej 5%. Porównywano odsetki poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, w tym stopnia ≥ 3 , ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w terapii skojarzonej z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 (ChPL Keytruda®).

Pembrolizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w analizowanym wskazaniu 23.05.2022 r. (EMA 2022). Pembrolizumab z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu, rekomendowany jest jedynie w najnowszych wytycznych w leczeniu okołoperacyjnym, tj. wytycznych NCCN 2022 i wytycznych ASCO 2022. Zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym (w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, następnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i doksorubicyną/epirubicyną wg NCCN 2022) i kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (po zabiegu chirurgicznym). Dodatkowo wytyczne, pochodzące sprzed daty rejestracji w EMA pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, wskazują że pembrolizumab jest nową strategią terapeutyczną (AGO 2021). Zaczynają również pojawiać się pozytywne rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym TNBC (HAS 2022).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi terapię sekwencyjną paklitaksel ± karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność sekwencji dowolna; sekwencja taksan/antracyklina może być nieco bardziej skuteczna niż antracyklina/taksan; ESMO 2019) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji). Jednakże dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołoperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 6 maja 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III (badanie KEYNOTE-522) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid], kontynuowanego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią [karboplatyna + paklitaksel, następnie doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid przed zabiegiem chirurgicznym] w kompleksowym leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2).

W badaniu KEYNOTE-522 pacjentów z TNBC randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia pembrolizumabu lub standardowej terapii okołooperacyjnej. Efekt „crossover” nie był dozwolony. U chorych przydzielonych do grupy komparatora dozwolone było wdrożenie innego leku anty-PD-1.

Przedstawione w niniejszej analizie wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą pierwszej analizy okresowej (data odcięcia 24 września 2018 r.) - w przypadku całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz czwartej analizy okresowej (data odcięcia 23 marca 2021 r.; mediana czasu obserwacji 39,1 [zakres 30,0; 48,0] mies.) w przypadku pozostałych punktów końcowych.

Skuteczność w badaniu KEYNOTE-522 oceniano w populacji ITT, zgodnej z zaplanowanym leczeniem, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyjątek stanowiła populacja, w której oceniano jakość życia - była to populacja FAS, złożona z chorych, którzy podlegali co najmniej 1 ocenie początkowej oraz otrzymali minimum 1 dawkę badanej interwencji. Ponadto liczebność populacji ITT, którą uwzględniano w przypadku czwartej analizy okresowej różni się od liczebności uwzględnionej w ramach pierwszej analizy okresowej (ocena pCR), ponieważ w momencie wykonywania pierwszej analizy okresowej randomizacja była jeszcze w toku (randomizacji poddano łącznie 602 pacjentów w obydwu grupach). Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji oraz przyjęli co najmniej 1 dawkę przydzielonej terapii i/lub przeszli operację.

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 analiza skuteczności wykazała **przewagę kliniczną, wynikającą ze stosowania pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołooperacyjnej w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2) w zakresie następujących punktów końcowych:**

- całkowita odpowiedź patologiczna (pCR):

W analizowanej populacji chorych na TNBC **istotnie statystycznie więcej osób uzyskiwało pCR w grupie pembrolizumabu:**

- pCR ypT0/Tis ypN0 (pierwszorzędowy punkt końcowy): OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001, RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001, NNT_{bd}=8 [95%CI: 5; 20], oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=13,6 pp [95%CI: 5,4; 21,8], p<0,001³ (wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanym kryterium - p=0,003);
- pCR ypT0 ypN0 (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,80 [95%CI: 1,28; 2,54], p=0,0007, RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0007, NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 17], oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,5 pp [95%CI: 6,2; 22,7], p<0,001;
- pCR ypT0/Tis (drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,88 [95%CI: 1,33; 2,66], p=0,0004, RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,0004, NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 16], oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,8 pp [95%CI: 6,8; 23,0], p<0,001.

³ w publikacji Schmid 2020 oszacowano różnicę w leczeniu w punktach procentowych (pp). Wynik był istotny statystycznie wtedy kiedy p<0,003.

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS):

Stosowanie pembrolizumabu związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętniej resekcji, miejscowej lub odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy) o 37% (HR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,82], p<0,001). Istotność statystyczną ocenianego wyniku stwierdzono na podstawie z góry określonego kryterium statystycznego, dotyczącego poziomu alfa=0,01034.

Mniejsze ryzyko zdarzeń składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy EFS raportowano w grupie pembrolizumabu niezależnie od wyniku w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi patologicznej. Zgodnie z wynikami dodatkowo przeprowadzonej analizy wśród pacjentów bez patologicznej odpowiedzi całkowitej 96 z 290 (33,1%) w grupie pembrolizumabu i 77 z 173 (44,5%) w grupie chemioterapii miało zdarzenie lub zmarło (HR=0,70 [95% CI: 0,52; 0,95]) (Schmid 2022). Ogólnie wyniki badania KEYNOTE-522 wykazały, że korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w przypadku leczenia pembrolizumabem u pacjentek z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi przekroczyły oczekiwany wzrost odsetka pacjentek z samą patologiczną odpowiedzią całkowitą (Sikov 2019, Cortazar 2014, Huang 2020a, Spring 2019, Briggs 2019, Huang 2020b).

Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był **istotnie statystycznie mniejszy w grupie pembrolizumabu** (+ standardowa terapia okołooperacyjna) **niż u stosujących standardową terapię okołooperacyjną**: (15,7% vs 23,8%; OR=0,59 [95%CI: 0,44; 0,80], p=0,0007; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,001; NNT_{39,1mies.}= 13 [95%CI: 8; 32]).

Analizując poszczególne składowe EFS istotne statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu w porównaniu do komparatora pojawiała się wznowa odległa, która była najczęściej występującym zdarzeniem wchodzącym w skład EFS (7,7% vs 13,1%; OR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,82], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,005; NNT_{39,1mies.}= 19 [95%CI: 11; 63]).

W przypadku progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętniej resekcji wynik wykazał **istotność statystyczną na korzyść pembrolizumabu** w porównaniu do komparatora w odniesieniu do parametru OR, ale nie RD (1,8% vs 3,8%; OR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,95], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,0006], p=ns).

Odsetek EFS w 36. miesiącu wyniósł 84,5% w grupie pembrolizumabu oraz 76,8% w grupie komparatora. Powyższe wyniki dowodzą, **istotnej statystycznie większej skuteczności pembrolizumabu**: OR=1,63 [95%CI: 1,20; 2,21], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,003; NNT_{39,1mies.}= 14 [95%CI: 9; 39].

- przeżycie całkowite:

Zaobserwowano, że stosowanie pembrolizumabu związane było z ryzykiem zgonu **niższym o 28%** (HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02]). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. **Odsetek zgonów był niższy w ramieniu pembrolizumabu** w porównaniu do komparatora - wynik wykazał istotność statystyczną w zakresie parametru OR (10,2% vs 14,1 OR=0,69 [95%CI: 0,48; 0,999], p=0,0495; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns).

Analogicznie odsetek **OS w 36. miesiącu był wyższy w ramieniu pembrolizumabu** w porównaniu do komparatora - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru OR (89,7% vs 86,9%): OR=1,44 [95%CI: 1,001; 2,09]; p=0,0495; RD=0,04 [95%CI: -0,002; 0,08], p=ns).

Analizując OS warto uwzględnić fakt, że dopuszczano możliwość leczenia innym lekiem anti-PD-1, co może powodować zawyżenie skuteczności w ramieniu komparatora.

- przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej:

Powyższy parametr również przemawia za większą korzyścią wynikającą ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu do komparatora. Oszacowano, że **ryzyko wystąpienia odległej progresji lub nawrotu odległego/wznowy odległej jest o 39% istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania pembrolizumabu** w porównaniu z chorymi z grupy komparatora: HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,82].

Dodatkowo w grupie pembrolizumabu odnotowano większy odsetek chorych, którzy nie doświadczyli progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny do 36. miesiąca. Wynik ten był **istotny statystycznie na korzyść pembrolizumabu**: OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,008; NNT_{39,1mies.}=17 [95%CI: 10; 61].

Wyniki dotyczące jakości życia były porównywalne w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) i standardowej terapii okołoperacyjnej.

Zdarzenia niepożądane analizowane łącznie występowały **rzadziej w grupie pembrolizumabu** w porównaniu do komparatora. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone w obydwu ramionach. Raportowano również porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie i poszczególnych (z wyjątkiem podwyższonego poziomu ALAT), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie i poszczególnych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie i poszczególnych leczeniem (z wyjątkiem podwyższonego poziomu ALAT). W badaniu KEYNOTE-522 odnotowano niewielką ilość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, porównywalną pomiędzy grupami.

Zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie chorych leczonych pembrolizumabem i chemioterapią (terapia neoadjuwantowa) oraz pembrolizumabem w monoterapii (terapia adjuwantowa) były zasadniczo zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa chemioterapii opartych na platynie u pacjentów z TNBC we wczesnym stadium oraz z profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii. Dodanie pembrolizumabu do powszechnie stosowanej chemioterapii nie spowodowało nasilenia objawów związanych z samą chemioterapią tj. na przykład mielosupresji, nudności, wymiotów, niewydolności nerek i neuropatii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 w obu ramionach badania (n.in. neutropenia, niedokrwistość, zmniejszona liczba neutrofilów, gorączka neutropeniczna) również były zgodne z efektami toksycznymi występującymi w czasie podawania chemioterapii opartej na związkach platyny (Schmid 2022).

Pomimo wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pembrolizumabu, nie utrudniało to możliwości podawania chemioterapii neoadjuwantowej. Jest to niezwykle ważne, ponieważ podanie mniejszej dawki niż planowana w terapii neoadjuwantowej wiąże się z gorszymi wynikami długoterminowymi

(Schmid 2022). W grupie pembrolizumabu odnotowano istotną statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, głównie endokrynopatii i reakcji skórnych, które występowały najczęściej w fazie leczenia neoadjuwantowego, przy jednocześnie niższej częstości ich występowania w trakcie leczenia adjuwantowego (monoterapia pembrolizumabem). Wspomniane zdarzenia w większości przypadków charakteryzowały się nieznacznym nasileniem. Ich występowanie było skutecznie eliminowane m.in. poprzez przerwanie leczenia, podanie glikokortykosteroidów czy zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Podkreśla to ważną rolę wczesnej identyfikacji i leczenia zdarzeń niepożądanych w celu minimalizacji ryzyka i zapewnienia ciągłości terapii. Analizy badań klinicznych, w których długotrwale stosowano pembrolizumab w leczeniu innych rodzajów nowotworów wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo pembrolizumabu, bez oznak które wskazywałyby na odległą toksyczność (Schmid 2022). Analizując odsetki osób, które przerwały leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych poszczególnych typów, były one większe w grupie pembrolizumabu w porównaniu do komparatora. Pomimo tego w badaniu wykazano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do parametrów dotyczących oceny skuteczności zastosowanej terapii.

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) ze standardową opieką w leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi wykazały **przewagę skuteczności pembrolizumabu** (w większości przypadków istotną statystycznie), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, pokrywającym się w dużej mierze z profilem bezpieczeństwa chemioterapii opartej na platynie oraz pembrolizumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę krzywe Kaplana-Meiera, dotyczące EFS oraz OS, **przewaga pembrolizumabu nad standardowym podstępowaniem okołoperacyjnym pogłębia się z upływem czasu.**

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego - pembrolizumab podawany w terapii skojarzonej z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, jest terapią o udowodnionej znacząco większej skuteczności w stosunku standardowej chemioterapii stosowanej w leczeniu okołoperacyjnym. Aktualnie w Polsce nie istnieją zalecenia przeznaczone dla tak precyzyjnie zdefiniowanej grupy pacjentów (PTOK 2020). Refundacja pembrolizumabu dedykowanego chorym z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu umożliwi skuteczniejsze od obecnego standardu leczenia leczenie tej choroby, co z pewnością będzie mieć kluczowe znaczenie dla życia i zdrowia wielu chorych.

Podsumowując, pembrolizumab stosowany w leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi jest schematem o znacząco większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii terapeutycznych oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołoperacyjne dla pacjentów z TNBC.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Komparatorem dla pembrolizumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu jest standardowa terapia okołoperacyjna. Dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołoperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 6 maja 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Poszukiwano również badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu w uprzednio zdefiniowanej populacji chorych.

Do dnia 6 maja 2022 r. zidentyfikowano jedno międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III (badanie KEYNOTE-522) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu neoadjuwantowym, kontynuowany w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po zabiegu chirurgicznym) ze standardową terapią w kompleksowym leczeniu okołoperacyjnym potrójnie ujemnego raka piersi (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2). Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w oparciu o badanie KEYNOTE-522 przedstawiono odpowiednio w Tab. 36 i Tab. 37.

Tab. 36. Wyniki analizy skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna.

Punkt końcowy	Wyniki
<p>Całkowita odpowiedź patologiczna (pCR)</p>	<p>Data odcięcia 24 września 2018 r.</p> <p>Istotnie statystycznie więcej chorych uzyskało całkowitą odpowiedź patologiczną w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) vs standardowej opieki okołoperacyjnej w zakresie odsetka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pCR ypT0/Tis ypN0: OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001; RD=0,14 [95%CI: 0,05; 0,22], p=0,001; NNT_{bd}=8 [95%CI: 5; 20]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=13,6 pp [95%CI: 5,4; 21,8], p<0,001 (wynik istotny statystycznie zgodnie z predefiniowanymi kryterium - p = 0,003); • pCR ypT0 ypN0: OR=1,80 [95%CI: 1,28; 2,54], p=0,0007; RD=0,15 [95%CI: 0,06; 0,23], p=0,0007; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5; 17]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,5 pp [95%CI: 6,2; 22,7], p<0,001; • pCR ypT0/Tis: OR=1,88 [95%CI: 1,33; 2,66], p=0,0004; RD=0,15 [95%CI: 0,07; 0,23], p=0,004; NNT_{bd}=7 [95%CI: 5;16]; oszacowana w badaniu różnica w leczeniu=14,8 pp [95%CI: 6,8; 23,0], p<0,001. <p>Korzyści pembrolizumabu dotyczące odsetka chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną były konsekwentnie obserwowane w większości podgrup pacjentów, uwzględniających m.in. rozmiar guza czy schemat podawania karboplatyny.</p>
<p>Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</p>	<p>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</p> <p>Stosowanie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej terapii okołoperacyjnej związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji uniemożliwiającej wykonanie doszczętnej resekcji, miejscowej lub odległej wznowy choroby, wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% (HR=0,63 [95%CI: 0,48; 0,82], p<0,001).</p> <p>Mniejsze ryzyko zdarzeń składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy EFS raportowano w grupie pembrolizumabu niezależnie od wyniku w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi patologicznej. Zgodnie z wynikami dodatkowo przeprowadzonej analizy wśród pacjentów bez patologicznej odpowiedzi całkowitej 96 z 290 (33,1%) w grupie pembrolizumabu i 77 z 173 (44,5%) w grupie chemioterapii miało zdarzenie lub zmarło (HR=0,70 [95% CI: 0,52; 0,95]) (Schmid 2022). Ogólnie wyniki badania KEYNOTE-522 wykazały, że korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń w przypadku leczenia pembrolizumabem u pacjentek z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi przekroczyły oczekiwany wzrost odsetka pacjentek z samą patologiczną odpowiedzią całkowitą (Sikov 2019, Cortazar 2014, Huang 2020a, Spring 2019, Briggs 2019, Huang 2020b).</p> <p>Odsetek osób, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie wchodzące w skład EFS (w tym zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu ze standardową opieką okołoperacyjną (15,7% vs 23,8%): OR=0,59 [95%CI: 0,44; 0,80], p=0,0007; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,001; NNT_{39,1mies.}= 13 [95%CI: 8; 32].</p> <p>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki</p>

Punkt końcowy	Wyniki
	<p>okołooperacyjnej pojawiała się wznowa odległa, która była najczęściej występującym zdarzeniem wchodzącym w skład EFS (7,7% vs 13,1%; OR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,82], p=0,003; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,005; NNT_{39, 1mies.} = 19 [95%CI: 11; 63]).</p> <p>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu v(+ standardowa terapia okołooperacyjna) standardowej opieki okołooperacyjnej w zakresie parametru OR występowała progresja uniemożliwiająca wykonanie doszczętnej resekcji (1,8% vs 3,8%): OR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,95], p=0,04; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,0006], p=ns.</p> <p>Z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały następujące zdarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wznowa miejscowa: OR=0,81 [95%CI: 0,44; 1,50], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,02], p=ns; • drugi guz pierwotny: OR=0,74 [95%CI: 0,21; 2,65], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; • zgon: OR= 1,25 [95%CI: 0,48; 3,24], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns. <p>Odsetek EFS w 36. miesiącu wyniósł 84,5% w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) oraz 76,8% w grupie standardowej opieki okołooperacyjnej. Powyższe wyniki dowodzą, istotnej statystycznie większej skuteczności PEM: OR=1,63 [95%CI: 1,20; 2,21], p=0,002; RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,12], p=0,003; NNT_{39, 1mies.} = 14 [95%CI: 9; 39].</p> <p>Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące EFS od ok. 12. miesiąca terapii się rozdzielają na korzyść stosowania pembrolizumabu.</p> <p>Korzyści wynikające ze stosowania pembrolizumabu były konsekwentnie obserwowane także we wszystkich specyficznym zdefiniowanych podgrupach pacjentów, z czego w większości przypadków były one istotne statystycznie.</p>
<p>Przeżycie całkowite (OS)</p>	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołooperacyjnej wiązało się z ryzykiem zgonu o 28% niższym (HR=0,72 [95%CI: 0,51; 1,02]).</p> <p>Odsetek zgonów był niższy w ramieniu pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu ze standardową opieką okołooperacyjną - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru OR (10,2% vs 14,1%): 0,69 [95%CI: 0,48; 0,999], p=0,0495; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns.</p> <p>Analiza skuteczności dotycząca przeżycia całkowitego w 36. miesiącu wykazała większą skuteczność w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołooperacyjnej - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru OR (89,7% vs 86,9%): OR=1,44 [95%CI: 1,001; 2,09]; p=0,0495; RD=0,04 [95%CI: -0,002; 0,08], p=ns).</p> <p>Analizując OS warto uwzględnić fakt, że dopuszczano możliwość leczenia innym lekiem anty-PD-1, co może powodować zawyżenie skuteczności w ramieniu komparatora.</p>
<p>Przeżycie wolne od progresji odległej lub</p>	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p>

Punkt końcowy	Wyniki
nawrotu odległego/wznowy odległej	<p>Ryzyko wystąpienia odległej progresji, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie chorych stosujących pembrolizumab (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu z chorymi z grupy standardowej opieki okołooperacyjnej: HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,82].</p> <p>W grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołooperacyjnej odnotowano większy odsetek chorych, którzy nie doświadczyli progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej do 36. miesiąca. Wynik był istotny statystycznie na korzyść pembrolizumabu: OR=1,59 [95%CI: 1,15; 2,21], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,008; NNT_{39,1mies.}=17 [95%CI: 10; 61].</p>
Jakość życia	

Tab. 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane	<p>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</p> <p>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołooperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołooperacyjnej występowały zdarzenia niepożądane łącznie (w odniesieniu do parametru RD): (OR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0004], p=0,04.</p> <p>Ze zbliżoną częstością w grupie pembrolizumabu i komparatora raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemię: OR=1,01 [95%CI: 0,79; 1,29], p=ns; RD=0,0026 [95%CI: 0,0572; 0,0624], p=ns; • gorączkę neutropeniczną: OR=1,17 [95%CI: 0,85; 1,61], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; • neutropenię: OR=0,97 [95%CI: 0,76; 1,23], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns;

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższony poziom ALAT: OR=1,14 [95%CI: 0,87; 1,49], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; • obniżoną liczbę neutrofilii: OR=0,79 [95%CI: 0,60; 1,04], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,01], p=ns; • obniżoną liczbę leukocytów: OR=1,00 [95%CI: 0,71; 1,42], p=ns; RD=0,0004 [95%CI: -0,0423; 0,0431], p=ns.
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występują ze zbliżoną częstością w grupach pembrolizumabu i komparatora (OR=1,27 [95%CI: 0,94; 1,72], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns). Z porównywalną częstością w obydwu grupach występują także następujące ZN stopnia ≥ 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia: OR=1,31 [95%CI: 0,94; 1,81], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; • gorączka neutropeniczna: OR=1,17 [95%CI: 0,85; 1,61], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,07], p=ns; • neutropenia: OR=1,04 [95%CI: 0,80; 1,34], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns; • obniżona liczba neutrofilii: OR=0,76 [95%CI: 0,57; 1,02], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; 0,004], p=ns; • obniżona liczba leukocytów: OR=1,48 [95%CI: 0,89; 2,47], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns. <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu obserwowano podwyższony poziom ALAT: OR=2,34 [95%CI: 1,21; 4,56], p=0,01; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,06], p=0,003; NNH_{39,1 mies.}=28 [95%CI: 16; 84].</p>
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Z porównywalną częstością w grupach pembrolizumabu i komparatora występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR=0,22 [95%CI: 0,03; 1,76], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,0001], p=ns), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia: OR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,25], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; • obniżona liczba neutrofilii: OR=0,77 [95%CI: 0,58; 1,01], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,11; 0,002], p=ns; • podwyższony poziom ALAT: OR=1,05 [95%CI: 0,79; 1,38], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,06], p=ns; • neutropenia: OR=0,97 [95%CI: 0,76; 1,24], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns.
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Z porównywalną częstością w analizowanych grupach występowały zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem łącznie (OR=1,23 [95%CI: 0,93; 1,63], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,01; 0,09], p=ns), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia: OR=1,25 [95%CI: 0,90; 1,75], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; • obniżona liczba neutrofilii: OR=0,76 [95%CI: 0,57; 1,02], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,09; 0,01], p=ns;

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> neutropenia: OR=1,05 [95%CI: 0,81; 1,36], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns. <p>Istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu obserwowano występowanie podwyższonego poziomu ALAT: OR=2,45 [95%CI: 1,18; 5,09], p=0,02; RD=0,03 [0,01; 0,05], p=0,004; NNH_{39, 1mies.}=31 [95%CI: 18; 100].</p>
Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie standardowej opieki okołoperacyjnej w porównaniu do grupy pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna): OR=3,94 [95%CI: 2,79; 5,58], p<0,00001; RD=0,22 [95%CI: 0,18; 0,27], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=4 [95%CI: 3; 5]. Analogiczny wniosek dotyczy zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z układem immunologicznym: OR=14,25 [95%CI: 5,21; 39,02], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=8 [95%CI: 6; 10].</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym w ramieniu pembrolizumabu w większości przypadków charakteryzowały się nieznacznym nasileniem. Ich występowanie było skutecznie eliminowane m.in. poprzez przerwanie leczenia, podanie glikokortykosteroidów czy zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Podkreśla to ważną rolę wczesnej identyfikacji i leczenia zdarzeń niepożądanych w celu minimalizacji ryzyka i zapewnienia ciągłości terapii. Analizy badań klinicznych, w których długotrwale stosowano pembrolizumab w leczeniu innych rodzajów nowotworów wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo pembrolizumabu, bez oznak które wskazywałyby na odległą toksyczność (Schmid 2022).</p>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu (+ standardowa terapia okołoperacyjna) w porównaniu do standardowej opieki okołoperacyjnej: OR=1,93 [95%CI: 1,49; 2,51], p<0,00001; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,21], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=6 [95%CI: 4; 10].</p> <p>Pomimo wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pembrolizumabu, nie utrudniało to możliwości podawania chemioterapii neoadjuwantowej. Jest to niezwykle ważne, ponieważ podanie mniejszej dawki niż planowana w terapii neoadjuwantowej wiąże się z gorszymi wynikami długoterminowymi (Schmid 2022).</p>
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie standardowej opieki okołoperacyjnej: OR=2,06 [95%CI: 1,55; 2,75], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,19], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=7 [95%CI: 5; 11].</p> <p>Pomimo wyższej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pembrolizumabu, nie utrudniało to możliwości podawania chemioterapii neoadjuwantowej. Jest to niezwykle ważne, ponieważ podanie mniejszej dawki niż planowana w terapii neoadjuwantowej wiąże się z gorszymi wynikami długoterminowymi (Schmid 2022).</p>

Punkt końcowy	Wyniki
Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia różnych typów zdarzeń niepożądanych	<p><u>Data odcięcia 23 marca 2021 r.</u></p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że u chorych leczonych pembrolizumabem istotnie statystycznie częściej dochodziło do przerwania leczenia z powodu wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzeń niepożądanych: OR=2,34 [95%CI: 1,71; 3,20], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=6 [95%CI: 5;10];• zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=2,33 [95%CI: 1,68; 3,22], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,18], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=7 [95%CI: 5;11];• ciężkich zdarzeń niepożądanych: OR=3,40 [95%CI: 1,94; 5,95], p<0,00001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,11], p<0,0001; NNH_{39, 1mies.}=12 [95%CI: 8;19];• ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=4,13 [95%CI: 2,18; 7,84], p<0,0001; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,11], p<0,00001; NNH_{39, 1mies.}=12 [95%CI: 9;19]. <p>Pomimo tego w badaniu wykazano przewagę pembrolizumabu w odniesieniu do parametrów dotyczących oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p>

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem (Keytruda®, MSD) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym w populacji osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka piersi oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano jako najwłaściwszy dla całej populacji docelowej schemat leczenia okołoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, terapię sekwencyjną paklitaxel + karboplatyna oraz doksorubicyna (lub epirubicyna) + cyklofosfamid (kolejność dowolna) stosowane w leczeniu neoadjuwantowym (w związku z korzyściami ze stosowania chemioterapii przed a nie po operacji; brak terapii w leczeniu adjuwantowym). Jednakże dowodów naukowych w *Analizie klinicznej* poszukiwano szeroko, tj. nie ograniczono chemioterapii standardowej w leczeniu okołoperacyjnym do konkretnego schematu czy sekwencji lub dawkowania.

Należy w tym miejscu podkreślić, że celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu, w którym pembrolizumab podawany jest sekwencji w leczeniu przed- (z chemioterapią) i pooperacyjnym (w monoterapii), zarejestrowanego przez Europejską Agencję Leków w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-522 oceniającego skuteczność wspomnianego schematu łącznie w leczeniu okołoperacyjnym.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie pembrolizumabu w porównaniu ze standardową terapią okołoperacyjną w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub wczesnego stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (T1c, N1-N2; T2, N0-N2; T3, N0-N2; T4a-d, N0-N2).

Wyniki bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednio zdefiniowanymi komparatorami w leczeniu okołoperacyjnym u dorosłych chorych na TNBC wskazują na **większą skuteczność pembrolizumabu** w zakresie pierwszorzędowych (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej ypT0/Tis ypN0 [istotnie statystycznie większa o 13,6 pp] i przeżycia wolnego od zdarzeń: progresji choroby uniemożliwiającej wykonanie doszczętnej resekcji, miejscowej wznowy choroby, odległej wznowy choroby lub wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego [istotna statystycznie redukcja ryzyka o 37%]), drugorzędowych (istotnie statystycznie większa całkowita odpowiedź patologiczna typu ypT0ypN0 i ypT0/Tis oraz wyraźny trend w kierunku mniejszego o 28% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu [pomimo tego, że dozwolona była możliwość leczenia innym lekiem anti-PD-1 oraz faktu, że dane uwzględniane w tej analizie były niedojrzałe]) i dodatkowych punktów końcowych (istotna statystycznie redukcja ryzyka wystąpienia progresji odległej, nawrotu odległego/wznowy odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 39%).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu są akceptowalne i zbliżone do tych osiąganych w trakcie terapii związkami platyny bądź monoterapii pembrolizumabem.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o znacząco lepszej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii terapeutycznych w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Terapia pembrolizumabem jest dedykowana grupie pacjentów, która dotychczas nie ma ustandaryzowanego leczenia w Polsce (wnioskowana populacja chorych nie jest uwzględniona w programie lekowym dotyczącym leczenia raka piersi). Stosowanie pembrolizumabu z uwagi na niedawną rejestrację we wnioskowanym wskazaniu jest zalecane w najnowszych wytycznych NCCN (NCCN 2022, ASCO 2022), odnoszących się do leczenia okołooperacyjnego TNBC. Dodatkowo wytyczne, pochodzące sprzed daty rejestracji w EMA pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, wskazują że pembrolizumab jest nową strategią terapeutyczną (AGO 2021). Zaczynają również pojawiać się pozytywne rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym TNBC (HAS 2022).

Aktualnie nie ma refundowanych leków dedykowanych leczeniu okołooperacyjnemu TNBC. Istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba u pacjentów we wczesnym stadium TNBC ze względu na duże prawdopodobieństwo szybkiego nawrotu. Aż 50% pacjentów, u których rozpoznano TNBC w stopniu 1-3 doświadcza nawrotu choroby (Costa 2017). TNBC charakteryzuje się najniższymi wartościami 5-letnich przeżyć w porównaniu z innymi podtypami raka piersi, wyróżnionymi na podstawie klasyfikacji molekularnej (NIH 2021). 37% umiera w ciągu 5 lat od zastosowania leczenia chirurgicznego (Costa 2017).

Pembrolizumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną przeznaczoną do leczenia radykalnego (z intencją całkowitego wyleczenia) pacjentów z wczesnym TNBC. Jest to jedyna opcja terapeutyczna oferująca kompleksowe leczenie okołooperacyjne dla pacjentów z TNBC.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 38. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

13.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.3 Spis badań włączonych

Tab. 39. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Badanie KEYNOTE-522 (KN522)	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P. A. Fasching, F. Cardoso, M. Untch, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, R. Dent, J. O'Shaughnessy. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2020; 382; 9: 810-821.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, J. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2022; 386; 6: 556-567.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>R. Dent, J. Cortes, L. Pusztai, H.L. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, L. Jia, E. Jensen, V. Karantza, G. Aktan, J. O'Shaughnessy, P. Schmid. 10 KEYNOTE-522 Asian subgroup: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) + chemotherapy (chemo) followed by adjuvant pembro vs pbo for early triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2020; 31; 6: S1241-S1242.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P.A. Fasching, F. Cardoso, Y. Ding, K. Trydonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. <i>Annals of Oncology</i> 2021; 32; 9: 1198-1200.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes Castan, J. Bergh, L. Pusztai, C. Denkert, S. Verma, H.L. McArthur, J. Zhao, G. Aktan, T. Dang, R. Dent. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28; 5: V72.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H.L. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, J. O'Shaughnessy. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30; 6: V853-V854.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes, J. Bergh, L. Pusztai, C. Denkert, S. Verma, H. McArthur, S. Kummel, Y. Ding, V. Karantza, T. Dang, R. Dent.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; 36; 15.</p> <p>P. Schmid, J. Cortes, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, Y. H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P. A. Fasching, F. Cardoso, J. Andersen, D. Patt, M. I. Danso, M. Ferreira, M. Mouret-Reynier, S. Im, J. Ahn, M. Gion, S. Baron-Hay, J. Boileau, Y. Zhu, W. Pan, K. Tryfonidis, V. Karantza, J. O'Shaughnessy. KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Event-free survival sensitivity and subgroup analyses. <i>Cancer Research</i> 2022 82 (4 Supplement): GS1-01.</p> <p>S. Kümmel, J. Cortes, R. Dent, L. Pusztai, H. McArthur, J. Bergh, C. Denkert, Y. H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, M. Untch, P. A. Fasching, F. Cardoso, Y. Ding, K. Tryfonidis, G. Aktan, V. Karantza, J. O'Shaughnessy, P. Schmid. Pembrolizumab vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC): phase 3 Keynote-522 study. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 48 (2022) e29-e43.</p>

13.4 Spis badań wykluczonych

Tab. 40. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	A.Z. Fu, Y. Kuang, M.S. Fazeli, N. Kumar, C. Davis. Current treatment landscape in triple negative breast cancer: A systematic literature review. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30; 3: iii55-iii56.	Doniesienie w formie abstraktu. Brak wyszczególnionych wyników dla chorych przyjmujących pembrolizumab.
2	Li J, Chen L, Tan W, Qi F, Zhang Y, Wang Z, Shao Z. Platinum is essential in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. <i>Cancer Biol Med.</i> 2022 Feb 16:j.issn.2095-3941.2021.0529. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0529. Epub ahead of print. PMID: 35170879.	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla terapii adjuwantowej)
3	Weng ZJ, Wu SX, Luo HS, Du ZS, Li XY, Lin JZ. Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Pathological Complete Response. <i>Inquiry.</i> 2021 Jan-Dec;58:469580211056213. doi: 10.1177/00469580211056213. PMID: 34806458; PMCID: PMC8606982.	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla terapii adjuwantowej)

Komentarz w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnień

W minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ 2021), nie ma informacji o konieczności wykonywania „poszerzonej analizy bezpieczeństwa”. Szeroko bezpieczeństwo pembrolizumabu opisywane jest na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) w Analizie problemu decyzyjnego (rozdz. 3.1.4) oraz w oparciu o informacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne na stronach URPL, EMA i FDA w Analizie klinicznej (rozdz. 8).

Wspomniane w uwadze Agencji badania nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej, ponieważ nie dotyczą analizowanej interwencji, **obejmującej stosowanie pembrolizumabu (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowanego w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym**. Zarówno badanie Keynote-173, jak i I-SPY 2 dotyczą jedynie leczenia neoadjuwantowego a nie neoadjuwantowego kontynuowanego po operacji jako adjuwantowe – nie dotyczą zatem analizowanej interwencji. Badania, które porównywały jedynie terapie neoadjuwantowe lub adjuwantowe stanowią kryterium wykluczenia z przeglądu (patrz rozdz. 3.1.2 w Analizie klinicznej). Co więcej, leczenie neoadjuwantowe stosowane w powyższych badaniach nie odpowiada właściwemu stosowaniu pembrolizumabu z chemioterapią na tym etapie terapii, tj. łącznie PEM + CHT przez 24 tyg. zgodnie z ChPL (8 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 400 mg co 6 tygodni; ChPL Keytruda):

– w badaniu Keynote-173 **podano aż 9 dawek PEM 200 mg, w tym pierwszą bez CHT;**

– w badaniu I-SPY 2 **podano jedynie 4 dawki PEM 200 mg (z CHT) a następnie samą CHT.**

W Analizie klinicznej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa w oparciu o włączone do analizy badanie Keynote-522 (KN522) dotyczące analizowanej interwencji, tj. PEM w leczeniu neo- i adjuwantowym. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu KN522 w grupie chorych leczonych pembrolizumabem i chemioterapią (terapia neoadjuwantowa) oraz pembrolizumabem w monoterapii (terapia adjuwantowa) były zasadniczo zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa chemioterapii opartych na platynie u pacjentów z TNBC we wczesnym stadium oraz z profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii.

Co więcej, również w raporcie dotyczącym analizowanego wskazania złożonym do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nie włączono przytoczonych wyżej badań (w związku z niewłaściwą interwencją) i NICE zaakceptował takie podejście (NICE GUID-TA10399). Co więcej, **należy podkreślić, że zarówno NICE, Haute Autorité de Santé (HAS 2022)**

i Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH 2022) wydały pozytywne decyzje rekomendacyjne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Niemniej jednak poniżej przedstawiono skrócony opis przytoczonych w uwadze badań w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Badanie fazy Ib KEYNOTE-173 przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i wstępnej aktywności przeciwnowotworowej pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym osób z wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple negative breast cancer*, TNBC) z wysokim ryzykiem nawrotu. PEM oceniano w skojarzeniu z CHT w różnych dawkowaniach w kohortach A-F. Do badania włączono 60 pacjentów. U 22 pacjentów wystąpiły objawy toksyczności ograniczające dawkę, najczęściej gorączka neutropeniczna (n = 10). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3.

związanym z leczeniem była neutropenia (73%). Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją wystąpiły u 18 pacjentów (30%) i były stopnia 3. u sześciu pacjentów (10%).

W badaniu fazy II I-SPY 2 oceniano leczenie pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka w stadium II/III. 181 chorych otrzymało samą CHT a 69 PEM+CHT i następnie CHT bez PEM. Należy zauważyć, że **TNBC miała mniej niż połowa pacjentek przyjmujących PEM (29 z 69 kobiet)**. W grupie, która otrzymała PEM, raportowane zdarzenia niepożądane obejmowały endokrynopatie pochodzenia immunologicznego, zwłaszcza nieprawidłowości tarczycy (13,0%) i niewydolność kory nadnerczy (8,7%).

Z kolei publikacje Latif 2022 i Amin 2022 nie stanowią analiz kosztów-użyteczności, tylko metaanalizy nieodnalezione w wykonanym przeglądzie z uwagi na moment odcięcia analizy (patrz Analiza kliniczna). Obie nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Metaanaliza Amin 2022 nie jest oparta na przeglądzie systematycznym (wyszukiwanie tylko w jednej bazie medycznej MEDLINE 2021 oraz wyszukiwanie innych, bliżej nieokreślonych źródeł, przez *Google Scholar*, które nie jest baza medyczną). Ponadto w obu publikacjach oceniano skuteczność leków atezolizumabu i pembrolizumabu łącznie (jak terapię anty-PD-L1) vs placebo i w dodatku uwzględniając, poza 5 badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia do analizy, jedynie część badania KN522 dotyczącą terapii neoadjuwantowej (łącznie włączono 3 badania do niezależnej oceny fazy neoadjuwantowej i 3 do terapii choroby zaawansowanej).

Niemniej jednak poniżej przedstawiono skrócony opis przytoczonych w uwadze badań. Należy zauważyć, że Amin 2021 jest wersją preprint z maja 2021 r. i ma identyczny tytuł jak publikacja Latif 2022, te same włączone badania i wykresy *forest plot*, część wspólnych autorów i co najważniejsze, część akapitów (np. we wnioskach czy dyskusji) ma identyczne sformułowania co do słowa. Wskazuje to na to, iż Amin 2021 jest wstępną wersją Latif 2022, stąd opis, poza przeszukiwanymi bazami, podano wspólny dla obu publikacji.

W publikacji Amin 2021 przeprowadzono przeszukiwanie bazy MEDLINE do 2021 r. (data odcięcia dla PubMed to 20 maj 2021 r.) oraz innych źródeł przez *Google Scholar*. Ponadto przeszukiwano rejestr ClinicalTrials.Gov w celu zlokalizowania i zidentyfikowania trwających lub zakończonych badań oraz zidentyfikowania wstępnych lub opublikowanych danych z badań klinicznych oraz dodatkowe przeszukiwanie doniesień konferencyjnych i czasopism naukowych. Celem pracy była ocena skuteczności pembrolizumabu i atezolizumabu w leczeniu TNBC zarówno w fazie adjuwantowej, jak i neoadjuwantowej.

W publikacji Latif 2022 przeprowadzono przeszukiwanie następujących baz danych z datą odcięcia 20 sierpień 2021 r.: PubMed, MEDLINE, *Web of Science*, Cochrane, Scopus, CINAHL Plus, Science Direct. Ponadto przeszukiwano rejestr ClinicalTrials.Gov w celu zlokalizowania i zidentyfikowania trwających lub zakończonych badań oraz zidentyfikowania wstępnych lub opublikowanych danych z badań klinicznych i dodatkowe przeszukiwanie czasopism przez *Google Scholar*. Celem pracy była ocena skuteczności inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego, w tym atezolizumabu i pembrolizumabu, w leczeniu TNBC dowolnego stadium (leczenie pierwszego, drugiego lub późniejszego rzutu we wczesnym i późnym stadium TNBC).

W obu pracach ocenę przeprowadzono dla konkretnych punktów końcowych: całkowita odpowiedź patologiczna (pCR) w fazie neoadjuwantowej i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i przeżycie całkowite (OS) w

leczeniu choroby zaawansowanej. Do metaanalizy w obu publikacjach włączono trzy badania do oceny leczenia choroby zaawansowanej (IMPassion130 i IMpassion131 dla atezolizumabu oraz KN355 dla pembrolizumabu) i trzy badania do oceny leczenia w fazie neoadjuwantowej (NeoTRIP i IMpassion031 dla atezolizumabu oraz KN522 dla pembrolizumabu). Stwierdzono istotną statystycznie poprawę skuteczności w wyniku dołączenia atezolizumabu lub pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Wyniki metaanaliz należy traktować z ostrożnością.

13.5 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 41. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-522.

KEYNOTE-522					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III	181 (+2) ośrodków w 21 krajach (w tym 8 z Polski)	chorzy z wcześniej nieleczonym TNBC we wczesnym stadium (15,5 mies. (2,7-25,0) dla daty odcięcia 24 kwietnia 2019 [Schmid 2020 ⁵]; 39,1 mies. (30,0-48,0) dla daty odcięcia 23 marca 2021 [Schmid 2022])	<ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab ± CHT (784)^{SS} • placebo ± CHT (390)^{SS} 	<p>Pierwszorzędowe PK: pCR zdefiniowana jako ypT0/Tis ypN0 w czasie leczenia radykalnego, EFS; Drugorzędowe PK: całkowita odpowiedź patologiczna zdefiniowana jako ypT0 ypN0 oraz ypT0/Tis, przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (wg wszystkich definicji) u chorych z PD-L1(+), EFS u chorych z PD-L1(+), przeżycie całkowite u chorych z PD-L1(+), bezpieczeństwo (w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej).</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe: jakość życia, odsetek operacji oszczędzających pierś wśród resekcji doszczętnych, związek pomiędzy biomarkerami molekularnymi (genomowymi, metabolicznymi i/lub proteomicznymi) oraz odpowiedzią/opornością kliniczną, bezpieczeństwem, aktywnością farmakodynamiczną i/lub mechanizmem działania pembrolizumabu i innych terapii, ORR, przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/ wznowy odległej, resztkowe obciążenie rakiem, pCR i EFS u chorych z różnymi poziomami TILs bazowo.</p>	AOTMiT: IIA Jadad: wysoka jakość badania KEYNOTE-522; Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego#
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu; • dorośli w wieku ≥ 18 roku życia (w momencie podpisania zgody); 			<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze występowanie nowotworu inwazyjnego (≤ 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody), z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>; • wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana i radioterapia w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 		

KEYNOTE-522	
<ul style="list-style-type: none">• centralnie potwierdzony TNBC, zgodnie z definicją najnowszych wytycznych ASCO/CAP (ASCO 2007; ASCO 2010; ASCO 2010a);• występowanie nowo zdiagnozowanego, wcześniej nielezonego, nieprzerzutowego (M0) TNBC, określonego następującą kombinacją oznaczeń guz pierwotny (T), stopień zajęcia węzłów chłonnych (N), wg kryteriów AJCC dla raka piersi (wersja 7)* zgodnie z oceną badacza w oparciu o ocenę radiologiczną i/lub kliniczną:<ul style="list-style-type: none">○ T1c, N1-N2;○ T2, N0-N2;○ T3, N0-N2;○ T4a-d, N0-N2.• biopsja gruboigłowa, składająca się z co najmniej 2 niezależnych próbek materiału, pochodzących z guza pierwotnego dostarczona do laboratorium centralnego w trakcie badania przesiewowego;• stopień sprawności wg skali ECOG 0 lub 1 (w przeciągu 10 dni przed rozpoczęciem badania);• odpowiednie funkcjonowanie poszczególnych organów - patrz Tab. 14 (wszystkie pomiary powinny zostać wykonane w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia);• LVEF\geq 50% lub \geq dolnej granicy normy w placówce oceniona za pomocą echokardiogramu (ECHO) lub skanu akwizycji wielobramkowej (MUGA) podczas badania przesiewowego;• kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do stosowania odpowiednio zdefiniowanej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania oraz przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki cyklofosfamidu i 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki innego z badanych leków;	<ul style="list-style-type: none">• wcześniejsze terapie lekami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 lub innym leki skierowanym na inny koinhibitorowy receptor komórek T (np.: CTLA-4, OX-40, CD137) lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniach klinicznych MK-3475 (tj. pembrolizumabu);• obecne lub wcześniejsze uczestnictwo w interwencyjnym badaniu klinicznym z udziałem badanego leku lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego w niniejszym badaniu**;• przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku^;• aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego w przeciągu 2 lat (tj. z zastosowaniem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych)^^;• niedobory odporności lub aktualne przyjmowanie systemowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanej interwencji;• obecne lub przebyte zakażenie wirusem HIV;• aktywne zapalenie wątroby typu B lub C;• obecne lub przebyte niezakaźne zapalenie płuc, wymagające zastosowania sterydów;• obecna infekcja wymagająca terapii systemowej;• poważne choroby sercowo-naczyniowe, tj.:<ul style="list-style-type: none">○ przebyty zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy lub angioplastyka/stentowanie/pomostowanie aortalno-wieńcowe w ciągu uprzednich 6 miesięcy;○ obecnie CHF klasy II-IV wg skali NYHA lub niewydolność serca NYHA III-IV w wywiadzie;• wszystkie stany, zastosowane terapie, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub inne okoliczności, które mogą narazić chorego na ryzyko poprzez udział w badaniu, zakłócające wyniki badania lub ingerujące w udział pacjenta w badaniu;• zaburzenia psychiczne lub uzależnienia od substancji, które mogą interferować z wymaganiami dotyczącymi badania;• ciąża, karmienie piersią lub planowane urodzenie dziecka w czasie trwania badania (począwszy od wizyty przesiewowej, aż do 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki cyklofosfamidu i 6 miesięcy po przyjęciu innych badanych interwencji);• nadwrażliwość na składniki badanej terapii lub jej analogi;

KEYNOTE-522	
<ul style="list-style-type: none">• negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy), wykonanego w ciągu 72h przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym).	<ul style="list-style-type: none">• gruźlica w wywiadzie.
Komentarz:	
<p>ypT0 ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego i nieinwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych (ang. <i>no invasive or noninvasive residual in breast or nodes</i>); ypT0/Tis ypN0 - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi i pachowych węzłach chłonnych; dopuszczalny przetrwały rak nieinwazyjny w piersi (ang. <i>no invasive residual in breast or nodes; noninvasive breast residuals allowed</i>); <i>no invasive residual in breast or nodes; noninvasive breast residuals allowed</i>); ypT0/Tis - brak (w materiale pooperacyjnym po pierwotnym leczeniu systemowym) przetrwałego inwazyjnego raka w piersi niezależnie od raka przewodowego in situ lub zajęcia węzłów chłonnych (ang. <i>absence of invasive cancer in the breast irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement</i>); ECOG - ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>); LLN - dolna granica normy (ang. <i>lower limit of normal</i>); PD-1 - receptor programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death receptor 1</i>); PD-L1 - ligand 1 programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>); PD-L2 - ligand 2 programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 2</i>); CHF - zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>congestive heart failure</i>); NYHA - skala <i>New York Heart Association</i>.</p> <p>§§ W ramieniu PEM - dawka i schemat podawania pembrolizumabu ustalono na poziomie 200 mg Q3W; dawka/schemat stosowania AC (lub EC) odpowiadają tym powszechnie stosowanym tj. doksorubicyna 60 mg/m² (lub epirubicyna 90 mg/m²) Q3W + cyklofosfamid 600 mg/m² Q3W. Dawkę paklitakselu ustalono na poziomie 80 mg/m² raz w tygodniu w obydwu ramionach. Poziom dawki karboplatyny wyznaczał obszar pod krzywą (AUC 5) Q3W lub (AUC 1,5) raz w tygodniu w obydwu ramionach[§] w publikacji Schmid 2020 podano również wyniki dotyczące pCR dla daty odcięcia 24 września 2018 r. (nie podano mediany czasu obserwacji); # brak informacji o zaślepieniu oceny efektów punktów końcowych innych niż dotyczące pCR; * dopuszczalny był obustronny i/lub wieloogniskowy guz pierwotny, zapalny rak piersi. Zmiana z najbardziej zaawansowaną cechą T powinna posłużyć do oceny kwalifikowalności. W przypadku choroby wieloogniskowej/wieloosrodkowej należy potwierdzić TNBC dla każdego ogniska; **chory powinien być wykluczony jeśli otrzymywał badany lek z lekiem przeciwnowotworowym lub antyproliferacyjnym w ciągu ostatnich 12 miesięcy; ^ szczepionki przeciw grypie sezonowej są zazwyczaj szczepionkami inaktywowanymi i były dozwolone; donosowe szczepionki przeciw grypie (np. FluMist[®]), będące żywymi atenuowanymi szczepionkami, nie były dozwolone; ^^ Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami na niewydolność nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego.</p>	

13.6 Refundowane technologie medyczne

Tab. 42. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1210.0, Abemacyklib							
Abemaciclibum	Verzenio, tabl. powł., 100 mg	70 szt.	05014602500986	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
	Verzenio, tabl. powł., 150 mg	70 szt.	05014602500993	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
	Verzenio, tabl. powł., 50 mg	70 szt.	05014602500979	12336,30	12953,12	12953,12	B.9.
1068.0, Lapatynib							
Lapatynibum	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 szt.	05909990851973	6457,49	6780,36	6780,36	B.9.
	Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 szt.	05909990851966	3228,75	3390,19	3390,19	B.9.
1194.0, Palbocyklib							
Palbociclibum	lbrance, kapsułki twarde, 100 mg	21 szt.	05907636977087	9666,00	10149,30	8119,44	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 100 mg	21 szt.	05415062353684	9666,00	10149,30	8119,44	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 125 mg	21 szt.	05415062353691	9666,00	10149,30	10149,30	B.9.
	lbrance, kapsułki twarde, 125 mg	21 szt.	05907636977094	9666,00	10149,30	10149,30	B.9.
	lbrance, kapsułki twarde, 75 mg	21 szt.	05907636977070	9666,00	10149,30	6089,58	B.9.
	lbrance, tabl. powł., 75 mg	21 szt.	05415062353677	9666,00	10149,30	6089,58	B.9.
1147.0, Pertuzumab							
Pertuzumabum	Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05902768001006	11016,00	11566,80	11566,80	B.9.
1195.0, Rybocyklib							
Ribociclibum	Kisqali, tabl. powł., 200 mg	63 szt.	05909991336769	10267,32	10780,69	10780,69	B.9.
1082.0, Trastuzumabum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol. po 6 ml	05902768001037	6925,50	7271,78	2786,98	B.9.
	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05996537004107	1527,12	1603,48	952,22	B.9.; B.58.
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	906,88	952,22	952,22	B.9.; B.58.
	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	2539,25	2666,21	2666,21	B.9.; B.58.
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1458,00	1530,90	952,22	B.9.; B.58.
	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	3161,16	3319,22	2666,21	B.9.; B.58.
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1240,70	1302,74	952,22	B.9.; B.58.
	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	3126,60	3282,93	2666,21	B.9.; B.58.
	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05055565766378	972,00	1020,60	952,22	B.9.; B.58.
1082.1, Trastuzumab emtanzyna							
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05902768001044	7760,88	8148,92	8148,92	B.9.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	05902768001051	12417,84	13038,73	13038,73	B.9.

Tab. 43. Leki aktualnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	134,38	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991004736	63,99	67,19	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991004699	426,60	447,93	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991011079	86,40	90,72	67,19	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991011239	576,00	604,80	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	447,93	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1008.0, Cisplatinum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1013.0, Docetaxelum							
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	C.19.
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	C.19.
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	C.19.
1014.1, Doxorubicinum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.
1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.
1015.0, Epirubicinum							
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75	C.23.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35	C.23.
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08	C.23.
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	C.23.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	C.24.
1018.0, Fluorouracilum							
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20	C.26.
	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	C.26.
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	C.26.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	C.26.
	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08	C.26.
1019.0, Fulvestrant							
Fulvestrantum	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.ost.	05909990768875	2700,00	2835,00	633,91	C.27.
	Fulvestrant EVER Pharma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991411022	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Glenmark, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991441777	603,72	633,91	633,91	C.27.
	Fulvestrant Mylan, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05901797710026	518,40	544,32	544,32	C.27.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fulvestrant Pharmascience, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991441630	614,52	645,25	633,91	C.27.
	Fulvestrant Sandoz, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991250683	621,00	652,05	633,91	C.27.
	Fulvestrant Stada, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991422189	507,60	532,98	532,98	C.27.
	Fulvestrant SUN, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991389765	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Teva, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991317331	777,60	816,48	633,91	C.27.
	Fulvestrant Vipfarm, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 250 mg/5 ml	1 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161871	253,80	266,49	266,49	C.27.
	Fulvestrant Vipfarm, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	05901812161888	507,60	532,98	532,98	C.27.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Fulvestrant Zentiva, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml	05909991441562	518,40	544,32	544,32	C.27.
	Fulvestrant Accord, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	05909991399221	516,24	542,05	542,05	C.27.
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	C.28.
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	C.28.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	C.28.
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	C.28.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	33,98	C.41.
1028.2, Methotrexatum inj.							
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	378,00	396,90	297,68	C.41.
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	283,50	297,68	297,68	C.41.
1032.0, Paclitaxelum							

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	51,30	53,87	53,87	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	70,76	70,76	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,65	26,65	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	141,75	141,75	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	113,40	113,40	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,02	34,02	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	340,20	340,20	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	48,60	51,03	51,03	C.47.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	14,58	15,31	15,31	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	145,80	153,09	153,09	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	272,16	272,16	C.47.
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	76,55	76,55	C.47.
1036.0, Tamoxifenum							
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	9,83	10,32	10,32	C.52.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	C.63.

13.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 44. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1.5 APD	Opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 2.1.5)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	3.2.5 i 7.2 APD	Opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego (rozdz. 3.2.5 i 7.2)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.3	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.2	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA)...	29
Rys. 2. Projekt badania KEYNOTE-522 (zgodnie z protokołem z badania; Schmid 2020). ...	31
Rys. 3. Projekt badania KEYNOTE-522 z uwzględnieniem częstotliwości podawania leków i biopsji (zgodnie z protokołem z badania; Schmid 2020).	31
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR ypT0/Tis ypN0) w poszczególnych podgrupach chorych.....	47
Rys. 5. Krzywa Kaplana-Meiera, dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacjach chorych leczonych pembrolizumabem (+ standardowa terapia okołoperacyjna) i standardową terapią okołoperacyjną w skojarzeniu z odpowiednią chemioterapią w badaniu KEYNOTE-522 w populacji ITT.	49
Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w poszczególnych podgrupach chorych.....	51
Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące przeżycie wolne od odległej progresji, nawrotu odległego/wznowy odległej w populacji ITT - data odcięcia 23 marca 2021 r.....	53

Spis tabel

Tab. 1. Zachorowalność na TNBC ze względu na wiek i pochodzenie (Acheampong 2020).	15
Tab. 2. Liczebności populacji docelowej.	16
Tab. 3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	18
Tab. 4. Zestawienie kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego oraz do badania klinicznego Keynote-522.	22
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 6.05.2022 r.	24
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 6.05.2022 r.	24
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 6.05.2022 r.	25
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 6.05.2022 r.	25
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1.	33
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	33
Tab. 11. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	34
Tab. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	34
Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	36
Tab. 14. Odpowiednie wartości poszczególnych miar laboratoryjnych.	38
Tab. 15. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-522.	39
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-522 włączonym do analizy.	41
Tab. 17. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.05.2022 r.	42
Tab. 18. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.05.2022 r.	42
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-522.	44
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Odsetki chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź patologiczną w poszczególnych stadiach choroby.	46
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. EFS.	50
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołoperacyjna vs standardowa terapia okołoperacyjna. Przeżycie całkowite (OS).	52

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Przeżycie wolne od progresji odległej lub nawrotu odległego/wznowy odległej w 36. mies.....	53
.....	55
Tab. 25. Zdarzenia niepożądane raportowane dla fazy neoadjuwantowej i adjuwantowej łącznie - data odcięcia 23 marca 2021 r.	57
Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	58
Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	59
Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	60
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem.	61
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym.	62
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	62
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	63
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna. Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.	64
Tab. 34. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	67
Tab. 35. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	69
Tab. 36. Wyniki analizy skuteczności w badaniu KEYNOTE-522: pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna.	79
Tab. 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-522: Pembrolizumab + standardowa terapia okołooperacyjna vs standardowa terapia okołooperacyjna.....	81
Tab. 38. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	87
Tab. 39. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.	90
Tab. 40. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.	91
Tab. 41. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-522.	95

Tab. 42. Leki refundowane w Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).	98
Tab. 43. Leki aktualnie refundowane w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka piersi (Obwieszczenie MZ).	100
Tab. 44. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	117

Bibliografia

- Acheampong 2020** | Acheampong, T., et al., Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(8): p. e2013226.
- ACS TNBC** | American Cancer Society. Types of breast cancer: Triple-negative Breast Cancer. [https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20\(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.](https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html#:~:text=Triple%2Dnegative%20breast%20cancer%20(TNBC,of%20the%20protein%20called%20HER2.)
- AGO 2021** | Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Barys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, Budach W, Dall P, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Gerber B, Gluz O, Harbeck N, Heil J, Huober J, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Mundhenke C, Nitz U, Park-Simon TW, Reimer T, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Witzel I, Wöckel A, Müller V, Janni W, Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care (Basel)*. 2021 Jun;16(3):214-227. doi: 10.1159/000516419. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34248462; PMCID: PMC8248778 [dostęp: 03.02.2022 r.]
- Amin 2021** | Amin M, et al. Atezolizumab and Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Preprints 2021*, 2021050546 (doi: 10.20944/preprints202105.0546.v1).
- Analiza ekonomiczna** | ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** | ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza wpływu na budżet** | ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- ASCO 2007** | Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
- ASCO 2010** | Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-22.
- ASCO 2010a** | Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
- ASCO 2022** | Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745 [dostęp: 10.05.2022 r.]

Briggs 2019	Briggs A, Huang M, Zhao J, Ramsey SD. Early prediction of survival outcomes – modeling approaches for translation of tumor response to long-term clinical benefits in early stage cancer. Presented at ISPOR 2019, New Orleans, May 18-22, 2019.
CADTH 2022	Canada's Drug and Health Technology Agency. Pembrolizumab. https://www.cadth.ca/pembrolizumab-3 [dostęp 08.12.2022 r.].
ChPL Keytruda®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.03.2022 r.].
Cortazar 2014	Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. <i>Lancet</i> 2014; 384: 164-72.
Costa 2017	Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. <i>J Oncol Pract.</i> 2017 May;13(5):301-303. doi: 10.1200/JOP.2017.023333. PMID: 28489982.
Curigliano 2011	Curigliano G, Goldhirsch A. The triple-negative subtype: new ideas for the poorest prognosis breast cancer. <i>J Natl Cancer Inst Monogr.</i> 2011;2011(43):108-10. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr038. PMID: 22043054.
DeKoven 2012	DeKoven, M., et al., Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. <i>J Comp Eff Res.</i> 2012. 1(5): p. 453-63.
Didkowska 2021	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P, Caetano dos Santos F., Michalek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2021. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf [dostęp: 24.01.2022 r.]
EMA 2022	European Medicines Agency. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda [dostęp: 23.05.2022 r.]
ESMO 2019	Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
FDA 1	Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu lipiec - wrzesień 2021 r. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 08.03.2022 r.]
FDA 2	Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu kwiecień - czerwiec 2021 r. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp 08.03.2022 r.]
FDA 3	Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu styczeń - marzec 2021 r. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp 08.03.2022 r.]

FDA 4	Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu kwiecień - czerwiec 2017 r. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp 08.03.2022 r.]
FDA 5	Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu styczeń - marzec 2017 r. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp 08.03.2022 r.]
GCO 2020	Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 20.03.2022 r.]
GCO 2020a	Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Breast Cancer. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf [dostęp: 17.02.2022 r.]
GLOBOCAN 2020	Cancer Today. Cancer Fact Sheets. Poland 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf [dostęp: 17.02.2022 r.]
GVD 2021	KEYTRUDA® (pembrolizumab) for TNBC. KEYTRUDA® Global Value Story. Merck & Co 2021.
HAS 2022	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS). <i>Médicament</i> . KEYTRUDA (pembrolizumab) (Cancer du sein). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325988/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-du-sein [dostęp: 10.05.2022 r.]
Howard 2021	Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. <i>Cancer J</i> . 2021 Jan-Feb 01;27(1):8-16. doi: 10.1097/PPO.0000000000000500.
Howlader 2014	Howlader, N., et al., US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. <i>J Natl Cancer Inst</i> , 2014. 106(5).
Huang 2020a	Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, et al. Evaluation of pathologic complete response as a surrogate for long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2020; 18: 1096-104.
Huang 2020b	Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a metaanalysis. <i>Cancer Res</i> 2020; 80: 5427-34.
I-SPY2	Nanda R, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. <i>JAMA Oncol</i> . 2020 May 1;6(5):676-684. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> , 1996;17:1-12.
KN173	Schmid P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. <i>Ann Oncol</i> . 2020 May;31(5):569-581. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.072. Epub 2020 Feb 14.
KN522	Schmid P, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>The New England Journal of Medicine</i> 2020; 382; 9: 810-821.
Kohler 2015	Kohler, B.A., et al., Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. <i>J Natl Cancer Inst</i> , 2015. 107(6): p. djv048.

KRN Raporty	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, Olasek Paweł. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok [dostęp: 24.01.2022 r.]
Latif 2022	Latif F, et al. Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. <i>Expert Rev Anticancer Ther.</i> 2022 Feb;22(2):229-235. doi: 10.1080/14737140.2022.2023011. Epub 2022 Jan 24.
Minicozzi 2013	Minicozzi, P., et al., Relative and disease-free survival for breast cancer in relation to subtype: a population-based study. <i>Journal of cancer research and clinical oncology</i> , 2013. 139(9): p. 1569-77.
Montazeri 2000	Montazeri A, Harirchi I, Vahdani M, Khaleghi F, Jarvandi S, Ebrahimi M, Haji-Mahmoodi M. The EORTC breast cancer-specific quality of life questionnaire (EORTC QLQ-BR23): translation and validation study of the Iranian version. <i>Qual Life Res.</i> 2000 Mar;9(2):177-84. doi: 10.1023/a:1008918310251. PMID: 10983481.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 3.2022. http://www.nccn.org [dostęp: 10.05.2022 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Pembrolizumab with chemotherapy for neoadjuvant and adjuvant treatment of locally advanced non-metastatic triple-negative breast cancer. Final Scope 2021 r. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10399/documents/final-scope [dostęp: 24.02.2022 r.]
NICE GID-TA10399	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant and adjuvant treatment of early and locally advanced non-metastatic triple-negative breast cancer [ID1500]. In development [GID-TA10399]. Expected publication date: 14 December 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10399/documents/html-content-2 [dostęp 01.12.2022 r.].
NIH 2021	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html [dostęp: 07.02.2022 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r [dostęp: 09.05.2022 r.].
Rozporządzenie MZ 2021	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.2021.74. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074 [dostęp: 23.03.2022 r.].
Schmid 2020	Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast

- Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
- Schmid 2022** Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.
- Scott 2008** Scott N., Fayers P., Aaronson N., Bottomley A., Graeff A., Groenvold M., Gundy C., Koller M., Petersen M., Sprangers M. EORTC QLQ-C30 Reference Values https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf [dostęp: 21.03.2022 r.]
- Sikov 2019** Sikov WM, Polley M-Y, Twohy E, et al. CALGB (Alliance) 40603: long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2019; 37: Suppl 15: 591. abstract.
- Spring 2019** Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res* 2019; 79: Suppl 4: GS2-03. abstract.
- Stec 2019** Stec R., Deptała A., Smoter M. ONKOLOGIA Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii. *AsteriaMed* 2019
- Su 2011** Su, Y., et al., Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 292.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019
- Wytyczne AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. 2016. https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 15.04.2022 r.]
- Zhou 2021** Zhou Y, Tian Q, Wang BY, Yang J, Zhao SD, Yang J. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Apr;25(7):2885-2897. doi: 10.26355/eurrev_202104_25542. PMID: 33877653.