



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku  
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach  
programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Zdaniem Rady Przejrzystości RSS powinien zostać pogłębiony z uwagi na niepewność oszacowań.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce, a zgodnie z danymi z 2019 roku stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i był drugą przyczyną zgonów nowotworowych (za rakiem płuca). Trójjemny rak piersi stanowi szczególnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce (u pacjentów z rakiem piersi nawrotowym to: paklitaksel albo docetaksel, karboplatyna z gemcytabiną lub kapecytabina; u pacjentów z rakiem przerzutowym: doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem lub w monoterapii, docetaksel i paklitaksel).*

*Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 wzmacniając odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Przedmiotowe wskazanie jest zgodne z ChPL.*

### Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-355 na podstawie publikacji Cortes (2020) oraz Cortes 2022. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST 1.1.

Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło na istotnie statystycznie na: dłuższe przeżycie całkowite (HR 0,73 (95%CI: 0,55–0,95)  $p=0,002$ ), zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,66 (95%CI: 0,50–0,88)  $p=0,0018$ ), zwiększenie odpowiedzi na leczenie (OR 1,62 (95%CI: 1,01–2,06)  $p=0,0460$ ). Należy jednak zauważyć, że polska populacja pacjentek (w porównaniu z populacją w badaniu) charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym przeżyciem całkowitym, dlatego istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-355.

W zakresie bezpieczeństwa najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia, a istotne różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=3,94 (95%CI: 2,79–5,58)  $p<0,001$ ), w tym  $\geq 3$  stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02)  $p<0,001$ ).

Wytyczne ESMO, ASCO i NCCN wskazują, że pembrolizumab stosuje się w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest droższe i skuteczniejsze. Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej, dlatego RSS powinien zostać pogłębiony. Analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowania ICUR. Oszacowania wskazują również na wysokie dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego. Dodatkowo, wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach i długiego pozostawania w programie pacjentów dobrze odpowiadających na terapię.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022,

*HIS/SMC 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia.*

*Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę pembrolizumab we wnioskowanej populacji jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA.*

*Główne argumenty decyzji*

- *Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wielośrodkowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby.*
- *Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4231.2.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)«da we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami”; data ukończenia 05.01.2023 r.