



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku  
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach  
programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem  
nerki (ICD-10 C64)”**

*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 GTIN: 05901549325126w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:*

- w celu ograniczenia kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- należy dodać do badań przy kwalifikacji do leczenia badanie ekspresji PD-L1 oraz do kryteriów kwalifikacji kryterium ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ ,*
- należy wprowadzić zapis w opisie badań realizowanych przed podaniem leku, czyli co 3 albo co 6 tygodni: „Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni”,*
- należy doprecyzować zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, punkt 2, podpunkt a, myślnik pierwszy, o zapis: „bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0)”, co jest zgodne z kryteriami włączenia do badania klinicznego KEYNOTE-564.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Refundacja pembrolizumabu w monoterapii, w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. Głównym komparatorem dla pembrolizumabu w tym wskazaniu jest naturalny*

przebieg choroby (placebo). Keytruda została zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu przez EMA w styczniu 2022 r., a przez FDA w grudniu 2021 r.

### Dowody naukowe

#### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach analizy klinicznej uwzględniono wyniki randomizowanego badania KEYNOTE 564, porównującego pembrolizumab z placebo w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki, po zabiegu nefrektomii, z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. no evidence of disease) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

W badaniu KEYNOTE-564 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival, DFS). Jako drugorzędowe punkty końcowe wskazano przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów (ang. Patient-Reported Outcomes, PRO)).

Wykazano IS dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym i w 30. miesięcznym okresie obserwacji.

Odnotowano również IS dłuższy DFS w grupie stosującej PEM względem PLC w subpopulacjach:

- z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1  $\geq 1$  w 24. mies. i 30. mies.
- ze statusem przerzutów M0 w 24. mies.;
- ze statusem przerzutów M1 NED w 24. mies.;
- po całkowitej nefrektomii w 24. mies. i 30. mies.;
- z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu;
- z ryzykiem nawrotu M1 NED;

Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w żadnej z grup w populacji ogólnej. Medianę DFS osiągnięto jedynie dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu. W grupie stosującej PEM wyniosła ona 22,4 mies., w grupie stosującej PLC 11,4 mies.

Oszacowane odsetki przeżycia całkowitego dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego wyniosły 96,6% i 93,5%, zaś dla 30 miesięcznego 95,7% i 91,4% odpowiednio w grupie PEM i PLC.

Do momentu pierwszego odcięcia danych (mediana obserwacji 24 miesiące) odnotowano 18 zgonów w grupie pacjentów stosujących PEM (4%) oraz 33 zgony w grupie pacjentów stosujących PLC (7%). Do momentu drugiego odcięcia danych (mediana obserwacji 30 miesięcy) odnotowano 23/496 zgony (5%) w grupie

pacjentów stosujących PEM oraz 43/498 zgony (9%) w grupie pacjentów stosujących PLC.

Jakość życia w ocenie pacjentów była oceniana przy pomocy dwóch kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 (domeny PF i GHS/QoL) oraz FKSI-DRS.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian dla żadnego z kwestionariuszy (klinicznie istotne zmiany dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynoszą  $\geq 10$  punktów oraz  $\geq 3$  punkty dla kwestionariusza FKSI-DRS).

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość wyników badania KEYNOTE-564, które nie zostało zakończone (nie są rekrutowani nowi pacjenci, jednak nadal trwa obserwacja po terapii). Należy również podkreślić ograniczenia badania związane z wysoką heterogenicznością populacji pod względem ryzyka nawrotu (znaczne różnice w liczebności pacjentów w grupach pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka nawrotu). W rekomendacji NICE z 2022 r. zwrócono uwagę na niedojrzałe dane z badania KEYNOTE-564, aczkolwiek komisja NICE uznała, że pembrolizumab obniża ryzyko nawrotu w porównaniu do placebo i zarekomendowała jego stosowanie w ocenianej populacji.

### **Analiza bezpieczeństwa**

U większości pacjentów w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane (96,3% w grupie PEM, 91,1% w grupie PLC), stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie stosującej PEM względem PLC. Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5., przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej PEM względem PLC.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny odnotowanych w okresie obserwacji stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia: świądu, wysypki, nudności, kaszlu oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy w grupie stosującej PEM względem PLC. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania między badanymi grupami w zakresie: zmęczenia, biegunki, bólu stawów, bólu głowy, astenii, bólu pleców oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi.

Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5. związane z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym w grupie stosującej PEM względem PLC.

Wszystkie wytyczne (NCCN 2023, NCI 2022 PTOK 2021, ESMO 2021, EAU 2022) wskazują pembrolizumab jako opcję terapeutyczną zalecaną w leczeniu

adjuwantowym raka nerki po częściowej lub całkowitej nefrektomii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu.

#### Problem ekonomiczny

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla perspektywy NFZ stosowanie produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w porównaniu do stosowania PLC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS.

#### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i 2 rekomendacje warunkowo pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do placebo.

#### **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. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.62.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)«, data ukończenia: 09.02. 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:*** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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