



## Rekomendacja nr 18/2025

z dnia 5 lutego 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab)**

**w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, po spełnieniu **dotatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy rozszerzenia wskazań dla pembrolizumabu w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”. Wniosek odnosi się do leczenia okołoperacyjnego pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od statusu PD-L1, którzy nie mają mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1. Leczenie obejmuje zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie kontynuację leczenia pembrolizumabem w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.

W ocenianej grupie pacjentów, zgodnie z aktualną praktykę kliniczną, stosowana jest chemioterapia neoadjuwantowa. Ponadto, w programie lekowym B.6. w leczeniu neoadjuwantowym we wnioskowanej populacji refundowany jest od lipca 2024 r. niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania KEYNOTE-671 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo okołoperacyjnego pembrolizumabu (PEMB), stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą

placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej jako leczenie uzupełniające w monoterapii, które porównano do placebo.

Wyniki badania KEYNOTE-671 wskazują na korzystniejsze wyniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzenia<sup>1</sup> w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB+ChT) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i chemioterapię (PLC+ChT). Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od zdarzenia były istotnie wydłużone w grupie PEMB+ChT, a odsetek uzyskania głównej odpowiedzi patologicznej (MPR) i całkowitej odpowiedzi patologicznej (cPR) był IS wyższy w grupie PEMB+ChT niż w grupie kontrolnej. Niemniej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia.

Wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem odrębnych wyników skuteczności dla poszczególnych faz leczenia, co oznacza, że uzyskane wyniki badania można oceniać jedynie w kontekście ogólnej strategii okołoperacyjnej, obejmującej zarówno leczenie neoadjuwantowe, jak i adjuwantowe w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto, brak jest badań porównujących stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym z niwolumabem w leczeniu neoadjuwantowym.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie stosowanie pembrolizumabu adjuwantowo jest droższe i skuteczniejsze, bez względu na wariant RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariancie z RSS, co sugeruje efektywność kosztową pembrolizumabu względem komparatora.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zwiększyć się o [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także z prognozowanego poziomu zastępowania przez lek Keytruda terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji. Tym samym konieczne jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, który zapewni zabezpieczenie budżetu płatnika, np. ustalenie maksymalnego limitu wydatków płatnika na wnioskowany produkt. [redacted]

Odnalezione rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu nie są jednoznaczne. Pozytywne oceny (NICE, G-BA) podkreślają wyższą skuteczność kliniczną terapii w porównaniu do samej chemioterapii, podczas gdy negatywne opinie (SMC, HAS) wskazują na brak efektywności kosztowej, brak innowacyjności oraz dostępność alternatywnych metod leczenia.

<sup>1</sup> przeżycie wolne od zdarzenia (ang. Event-free survival, EFS) - zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, RECIST wersja 1.1, w ocenie badacza lub śmierć z dowolnej przyczyny,

Mając na uwadze powyższe, przy uwzględnieniu Stanowisk Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda, pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN:05901549325126, proponowana cena zbytu netto: ██████████

w programie lekowym B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1143.0, Pembrolizumab. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

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

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowi ok. 80% przypadków zachorowań;
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuc;
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%).

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 – rak płuca wyniosła w latach 2021 – 2023 odpowiednio: 75 070 pacjentów w 2021 r., 77 714 w 2022 r., 81 774 w 2023 r. Natomiast liczba pacjentów otrzymujących leki refundowane w programie lekowym B.6. wyniosła odpowiednio: 5 970 w 2021 r., 7 638 w 2022 r. i 10 052 pacjentów w 2023 roku.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., finansowane ze środków publicznych są:

- w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”:  
*w leczeniu neoadjuwantowym:*

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wstępnym;  
w leczeniu adjuwantowym/uzupełniającym<sup>2</sup>:
- atezolizumab w monoterapii;
- ozymertynib w monoterapii;
- w chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan p.o. i inj., winkrystyna, winorelbina.

Wnioskodawca za komparator dla Keytruda wskazał chemioterapię neoadjuwantową. Wybór uznaje się za niewystarczający.

Niwolumab w terapii neoadjuwantowej, zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, jest zalecany na równi z pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym w analizowanej populacji oraz podlega finansowaniu ze środków publicznych, tym samym stanowi komparator dla ocenianej interwencji.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazany m.in. do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS  $\geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) jest zawężone względem zarejestrowanego.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie*

<sup>2</sup> Ze względu na różnice w kryteriach kwalifikacji w zakresie obecności rearanżacji genu ALK i mutacji genu EGFR nie są to technologie alternatywne dla wnioskowanego leku.

dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono jedno badanie randomizowane KEYNOTE-671 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnego pembrolizumabu (PEM), stosowanego w fazie neoadjuwantowej w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oba w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w fazie adjuwantowej uzupełniająco w monoterapii. W fazie neoadjuwantowej pacjenci otrzymali 4 cykle pembrolizumabu lub placebo raz na 3 tygodnie oraz chemioterapię. Fazę adjuwantową rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. Podczas leczenia uzupełniającego pacjenci otrzymywali pembrolizumab lub placebo podawane dożylnie raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli. Do badania zakwalifikowano 797 pacjentów, w tym 397 (49,8%) do grupy PEMB i 400 (50,2%) do grupy PLC. Mediana okresu obserwacji wynosiła 25,2 i 36,6 miesiąca, odpowiednio w pierwszej i drugiej analizie okresowej. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Keynote-671 dla mediany okresu obserwacji 41,1 miesiąca, przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Tarruella 2024.

Uwzględniono także metaanalizę Chen 2024 oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (I-III). W ocenie PEMB uwzględniono badanie KEYNOTE-671. Natomiast w ocenie niwolumabu (NIW) badania CheckMate-77T (okołooperacyjne leczenie niwolumabem) oraz badanie CheckMate 816 (leczenie neoadjuwantowe niwolumabem).

### *Skuteczność kliniczna*

#### Przeżycie całkowite (OS) - I-rzędowy punkt końcowy

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-671 mediana przeżycia całkowitego w grupie PEMB+ChT nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+ChT wyniosła 52,4 miesiąca. Ryzyko zgonu po 36,6 miesiącach obserwacji było istotnie statystycznie (IS) mniejsze o około 28% po zastosowaniu PEMB+ChT w porównaniu do PLC+ChT (HR=0,72; 95%CI: 0,56; 0,93). Wskaźnik przeżycia całkowitego po 36 miesiącach wyniósł 71,3% w grupie PEMB+ChT, podczas gdy w grupie PLC+ChT wyniósł 64,0%.

#### Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) - I-rzędowy punkt końcowy

Wyniki badania KEYNOTE-671 dla mediany okresu obserwacji 36,6 miesiąca wykazały IS wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) w grupie PEMB+ChT w porównaniu do PLC+ChT (HR=0,59; 95%CI: 0,48;0,72). Mediana przeżycia wolnego od zdarzenia wynosiła 47,2 miesiąca w grupie PEMB+ChT i 18,3 miesiąca w grupie PLC+ChT.

#### Główna odpowiedź patologiczna (MPR)

Dla mediany okresu obserwacji 25,2 miesiąca odnotowano IS wyższą częstość uzyskiwania MPR w grupie PEMB+ChT (30,2%) w porównaniu do PLC+ChT (11,0%) (MD=19,2%; 95%CI: 13,9; 24,7).

### Całkowita odpowiedź patologiczna (cPR)

W grupie pacjentów stosujących PEMB+ChT odnotowano IS wyższy odsetek uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej pCR w porównaniu do PLC+ChT (PEMB=18,1% vs PLC=4,0%, MD=14,2% [95%CI: 10,1%; 18,7%]).

### Jakość życia

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-671 oceniano za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30<sup>3</sup> oraz QLQ-LC<sup>4</sup>.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEMB+ChT i PLC+ChT w zakresie oceny jakości życia.

### Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa dla mediany okresu obserwacji 36,6 miesięcy wykazały w grupie PEMB+ChT w porównaniu do PLC+ChT IS większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: RR=1,19 (95%CI: 1,01; 1,41);
- AE związanych z leczeniem: RR=2,59 (95%CI: 1,60; 4,21);
- AE o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją: RR=2,88 (95%CI: 2,03; 4,01);
- AE o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: RR=4,37 (95%CI: 1,82; 10,49);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, występujących z częstością  $\geq 10\%$ :
  - zwiększenia stężenia ALT we krwi: RR=1,56 (95%CI: 1,03; 2,36);
  - gorączki: RR=1,82 (95%CI: 1,15; 2,88).

Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

### Badanie KEYNOTE-671 (Tarruella 2024)

Wyniki badania KEYNOTE-671 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Tarruella 2024 dla mediany okresu obserwacji 41,1 miesiąca wykazały IS przewagę PEMB w porównaniu do PLC w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS): HR=0,73 (95%CI: 0,58; 0,92)<sup>5</sup>. Wskaźnik 48-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 68% w grupie PEMB oraz 56,7 miesiąca w grupie PLC;
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS): HR=0,57 (95%CI: 0,47; 0,69). Mediana EFS wyniosła 57,1 miesiąca w grupie PEMB oraz 18,4 miesiąca w grupie PLC. Wskaźnik 48-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń wyniósł 51,9% w grupie PEMB oraz 28,1% w grupie PLC.

W analizie bezpieczeństwa odnotowano następującą częstość występowania zdarzeń niepożądanych:

- AE  $\geq 3$  stopnia związane z leczeniem:
  - PEMB: 179 (45,2%) pacjentów, w tym 4 (1%) zgony vs PLC: 151 (37,8%) pacjentów, w tym 3 (0,8%) zgony;
- zdarzenia immunologiczne i reakcje związane z infuzją:

<sup>3</sup> QLQ-C30 – kwestionariusz utworzony przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, służący do oceny jakości życia pacjentów onkologicznych, uwzględniający aspekty fizyczne, emocjonalne, społeczne i funkcjonalne oraz objawy związane z chorobą i leczeniem

<sup>4</sup> QLQ-LC – dodatkowy 13-punktowy moduł przeznaczony do oceny jakości życia pacjentów z nowotworami płuc, uwzględniający specyficzne dla tej choroby objawy oraz aspekty funkcjonowania fizycznego i emocjonalnego.

<sup>5</sup> Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion.

- PEMB: 103 (26%) pacjentów vs PLC: 37 (9,3%) pacjentów;
- zdarzenia immunologiczne i reakcje związane z infuzją  $\geq 3$  stopnia:
  - PEMB: 25 (6,3%) pacjentów vs PLC: 7 (1,8%) pacjentów.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

Wyniki metaanalizy Chen 2024 w odniesieniu do wyników EFS raportowanych dla PEMB i NIW wykazały, iż PEMB+ChT i NIW+ChT (HR=0,97; 95% CI: 0,72-1,30) przyniosły zbliżone korzyści.

W odniesieniu do OS wskazano, iż NIW+ChT zapewnił najbardziej znaczącą poprawę OS (HR=0,62; 95% CI, 0,36-1,07), natomiast PEMB + CHEM osiągnął gorszy wynik (HR=0,72; 95% CI: 0,56-0,93). Niemniej różnice między grupami nie były IS. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią miał najwyższe prawdopodobieństwo zajęcia pierwszego miejsca wśród wszystkich opcji leczenia pod względem wydłużenia OS (58% szansa).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Keytruda najczęstsze działania niepożądane przy stosowaniu pembrolizumabu w monoterapii to: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w populacji stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%).

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak odrębnych wyników skuteczności dla poszczególnych faz leczenia. Wyniki badania mogą być oceniane wyłącznie w kontekście ogólnej strategii okołoperacyjnej, tj. obejmującej leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe niedrobnokomórkowego raka płuca.
- brak badań porównujących stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnych z niwolumabem w leczeniu neoadjuwantowym.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego, PEMB może być stosowany u pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1. Przy tym ze względu na zaobserwowany w badaniu KEYNOTE-671 zwiększony efekt leczenia przy wyższym poziomie ekspresji PD-L1 oraz brak wystarczającej liczby zdarzeń pozwalających na pełną ocenę OS w podgrupie z PD-L1 TPS<1%, EMA wskazała na konieczność przedłożenia danych porejestracyjnych dot. OS, celem potwierdzenia wyników, w tym w podziale na podgrupy według ekspresji PD-L1.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnim (36,9-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową przed operacją, a następnie po operacji pembrolizumabu w monoterapii (PEM + NeoAdjChT), porównano z chemioterapią neoadjuwantową z placebo przed operacją, a następnie po operacji z placebo (NeoAdjChT).

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty operacji, radioterapii, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie zastosowanie pembrolizumabu adjuwantowo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 128 221 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi ██████████ i jest ona ██████████ wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie wrażliwości nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Keytruda wyniosło ██████████ w wariancie z RSS oraz ██████████ w wariancie bez RSS.

### Ograniczenia

Ograniczenia analizy obejmują konieczność wykorzystania danych z amerykańskiej bazy SEER-Medicare (2007-2019), które mogą nie odzwierciedlać aktualnej sytuacji klinicznej w Polsce, oraz ograniczoną dostępność danych krajowych, w tym brak informacji o częstości stosowania określonych schematów leczenia, co wymagało oparcia się na ██████████. Dodatkowo, analiza wymagała zastosowania złożonego modelowania, bazującego na danych pochodzących z różnych baz danych i badań klinicznych.



Istotnym ograniczeniem jest również brak długoterminowych danych o skuteczności wnioskowanej technologii, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-671 na dłuższy horyzont czasowy, a tym samym wpływa na niepewność wyników.

Ponadto w analizie podstawowej uwzględniono jedynie schematy chemioterapii neoadjuwantowej stosowane w badaniu KEYNOTE-671, oparte na cisplatynie w połączeniu z gemcytabiną lub pemetreksedem, natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględniono wszystkie schematy zalecane w wytycznych klinicznych oraz stosowane w praktyce klinicznej, obejmujące cisplatynę (+pemetreksed/gemcytabinę/ docetaksel/ winorelbinę/ etopozyd) oraz karboplatynę (+paklitaksel).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty operacji, koszty radioterapii, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Keytruda spowoduje wzrost wydatków o:

- w wariantcie bez RSS:
  - ok. 109,55 mln zł [redacted] w I roku refundacji;
  - ok. 193,97 mln zł [redacted] w II roku refundacji;
- w wariantcie z RSS:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda wynosi:

- w wariantcie bez RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku;
- w wariantcie z RSS [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

#### Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczebnością populacji docelowej, która została oszacowana na podstawie danych z różnych źródeł, w tym literatury krajowej i zagranicznej oraz informacji od polskich ekspertów klinicznych. Główne czynniki wpływające na niepewność to:

- niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych;
- trudności w oszacowaniu liczby pacjentów poddawanych testom na mutacje EGFR/ALK/ROS1;
- niepewność dotycząca częstości braku mutacji EGFR i rearanżacji genów ALK i ROS1, bazujących głównie na międzynarodowym piśmiennictwie, które może nie odzwierciedlać rzeczywistej populacji pacjentów w Polsce.

Dodatkowo istnieje niepewność związana z przyjętym poziomem przejęcia rynku chemioterapii neoadjuwantowej przez ocenianą interwencję. W prognozie wnioskodawcy uwzględniono dane NFZ z okresu od maja do grudnia 2018 roku, dotyczące przejęcia rynku chemioterapii przez pembrolizumab po objęciu refundacją leku Keytruda w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat chemioterapii. W rzeczywistości odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie PEM w tym wskazaniu może odbiegać od prognozowanego (nie przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie).

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze w szczególności wyniki analizy wpływu na budżet, a także ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający. [redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

W projekcie programu nie zaproponowano odrębnych zapisów dotyczących wyłączenia pacjentów leczonych pembrolizumabem w kontekście terapii okołoterapeutycznej. Zgodnie z założeniami programu, do terapii pembrolizumabem kwalifikować mieliby się pacjenci z oceną stanu sprawności ECOG 0-1. Jednakże jednym z kryteriów wyłączenia z programu dla wszystkich terapii jest "obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG". Brakuje informacji, czy w przypadku pacjentów z oceną stanu sprawności ECOG 2 terapia powinna być kontynuowana, czy też przerwana.

Pozostałe uwagi do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Uwzględniono trzy opracowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NCCN 2025, NICE 2024, NCI 2024).

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2025, zaleca się ocenę pacjenta pod kątem terapii przedoperacyjnej, uwzględniając możliwość zastosowania niwolumabu, pembrolizumabu lub durwalumabu w połączeniu z chemioterapią w leczeniu okołoperacyjnym u chorych z guzami  $\geq 4$  cm lub z zajęciem węzłów chłonnych, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. W innych przypadkach należy zastosować neoadjuwantową chemioterapię. Wytyczne NCCN rekomendują wykonanie resekcji w przypadku nowotworów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego.

Wytyczne NCI 2024 w przypadku resekcyjnych pacjentów w IIA, IIB stopniu zaawansowania rekomendują m.in.: chemioterapię neoadjuwantową, immunoterapię neoadjuwantową niwolumabem z chemioterapią oraz okołoperacyjną immunoterapię (m.in. pembrolizumabem) z chemioterapią. W stadium IIIA zaleca się m.in.: leczenie chirurgiczne z terapią neoadjuwantową lub adjuwantową, chemio/chemioradioterapię neoadjuwantową, immunoterapię neoadjuwantową niwolumabem z chemioterapią oraz okołoperacyjną immunoterapię (pembrolizumabem, niwolumabem, toripalimaben, durwalumabrm) z chemioterapią.

W dokumencie NICE 2024 nie odniesiono się do możliwości zastosowania immunoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej w leczeniu pacjentów z rakiem płuca.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono jedną pozytywną (NICE 2024a) oraz dwie negatywne (HAS 2024, SMC 2024) rekomendacje refundacyjne. Zidentyfikowano także pozytywną ocenę G-BA 2024.

W rekomendacjach / ocenach pozytywnych (NICE, G-BA) podkreśla się wyższą skuteczność kliniczną terapii w porównaniu do samej chemioterapii. W rekomendacji negatywnej SMC zwrócono uwagę na brak efektywności kosztowej, natomiast HAS odmówił zgody na wcześniejszy dostęp do terapii z powodu braku innowacyjności oraz dostępności alternatywnych metod leczenia.

Ponadto odnaleziono informację o odstąpieniu od oceny przez AWTTTC (Walia) ze względu na wydaną opinię NICE 2024, a także o trwających ocenach w NCPE (Irlandia) i CDA (Kanada).

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca o wysokim ryzyku nawrotu u osób dorosłych jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Belgii, Holandii, Luksemburgu, na Malcie, w Niemczech oraz Szwecji.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2469.2024.20.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Keytruda, pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN:05901549325126, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 18/2025 z dnia 3 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (w skojarzeniu z chemioterapią).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2025 z dnia 3 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (w skojarzeniu z chemioterapią);
2. Raport nr OT.423.1.61.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23 stycznia 2025 r.