



Rekomendacja nr 17/2025

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 nie rekomenduje objęcia 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)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Wniosek dotyczy stosowania pembrolizumabu w monoterapii jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po radykalnym leczeniu chirurgicznym, u których występuje ekspresja PD-L1 < 50%. Aktualnie, w programie lekowym B.6. nie ma dostępnej refundowanej technologii alternatywnej, która mogłaby być zastosowana w ocenianej grupie pacjentów.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania terapii uzupełniającej po chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP we wczesnym stadium zaawansowania. Jedną z rekomendowanych opcji jest pembrolizumab.

W ocenie uwzględniono wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (PEMB) w porównaniu do braku leczenia (placebo, PLC) w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-III A. Należy podkreślić, że badanie kliniczne stanowiące podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii zostało przeprowadzone w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów. Konieczne było wyodrębnienie subpopulacji badania odpowiadającej wnioskowanej.

Wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 w subpopulacji odpowiadającej wnioskowanej, tj. pacjentów z NDRP w stadium IB, II lub III A po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej oraz wykazującą ekspresję PD-L1 < 50% wskazują na istotną statystycznie przewagę PEMB nad PLC w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS). Korzyść ta dotyczy

pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą i mieli poziom ekspresji: PD-L1: <1%, 1-49%, <50%. W grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu. Natomiast w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% oraz 1-49% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym.

Należy podkreślić, że wyniki dla subpopulacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną są ograniczone i zostały przedstawione dla wybranych punktów końcowych. Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji, tj. z trzeciej analizy okresowej nie zostały na dzień wykonania przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej. W przypadku wyników dla wnioskowanej subpopulacji brak jest szczegółowych informacji o czasie przeżycia wolnego od choroby w miesiącach. Ponadto wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem odrębnych wyników skuteczności dla pacjentów, którzy przeszli chemioterapię adjuwantową, wykazywali ekspresję PD-L1 poniżej 50% oraz nie mieli mutacji w genach EGFR i ALK. Dodatkowo wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą całej populacji chorych, bez wyodrębniania poszczególnych subpopulacji, w szczególności populacji wnioskowanej tj. po chemioterapii uzupełniającej z ekspresją PD-L1<50%. Warto także zaznaczyć, że wyniki w populacji ogólnej, zgodnej z protokołem badania, jak również wyniki uzyskane w wyodrębnionych subpopulacjach dla tych samych punktów końcowych nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie w zakresie istotnych statystycznie różnic na korzyść ocenianej technologii względem placebo.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu do obserwacji (placebo), bez względu na wariant RSS. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł [redacted] w wariancie z RSS, co wskazuje na efektywność kosztową pembrolizumabu względem komparatora oraz 276 581 zł/QALY w wariancie bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zwiększyć się [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z przyjętych w modelowaniu założeń w zakresie liczebności populacji.

Należy zwrócić uwagę na opinię Konsultanta Krajowego z dziedziny onkologii klinicznej, który wskazał na brak uzasadnienia do stosowania pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym. Dodatkowo jeden z ankietowanych ekspertów wskazał na ryzyko nieuzasadnionego włączenia pacjentów do terapii pembrolizumabem w przypadku braku korzyści z chemioterapii adjuwantowej. Jednocześnie podkreślając, że w tej grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% pembrolizumab nie przyniesie oczekiwanych efektów.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczny wzrost wydatków płatnika. Istnieje również ryzyko niedoszacowania populacji, co może prowadzić do dalszego wzrostu wydatków. Mając na uwadze powyższe, ograniczenia wynikające z przeprowadzonej analizy klinicznej, a także opinie ekspertów klinicznych 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: [REDACTED];

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)”: afatynib, alektynib, atezolizumab, brygatynib, cemipilimab, kryzotynib, durwalumab, entrektyynib, ipilimumab, lorlatynib, nintedanib, niwolumab, ozymertynib, pembrolizumab, sotorasib;
- w chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid,

irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreatyd, paklitaksel, topotekan p.o. i inj., winkrystyna, winorelbina.

Należy wskazać, że żadnej z ww. technologii nie można zastosować we wskazaniu zgodnym z ocenianym.

Wnioskodawca za komparator dla Keytruda wskazał brak leczenia (placebo). Wybór uznaje się za zasadny.

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 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 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 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 karboplatiną 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) zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

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 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.

Uwzględniono jedno badanie randomizowane PEARLS/KEYNOTE-091 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMB) w porównaniu do braku leczenia (placebo, PLC) w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium

IB-III A (według 7 edycji klasyfikacji TNM). Do badania zakwalifikowano 1 177 pacjentów, w tym 590 (50,1%) do grupy PEMB i 587 (49,9%) do grupy PLC W populacji ogólnej (ITT) łącznie 189 (32,0%) z 590 pacjentów z grupy pembrolizumabu wykazywało ekspresję PD-L1 na poziomie 1-49% oraz 190 (32,0%) z 587 grupy placebo. Ekspresję PD-L1 <1% wykazywało 233 (39,0%) pacjentów z grupy pembrolizumabu i 232 (40,0%) z grupy placebo. Łącznie 844 z 1 177 (71,7%) wykazywało ekspresję PD-L1 <50%). 1 010 (85,8%) pacjentów po doszczętnej resekcji guza, otrzymało chemioterapię uzupełniającą (zgodnie z kryteriami włączenia do badania chemioterapia adjuwantowa nie była obowiązkowa, ale rozważano ją u pacjentów w stadium zaawansowania choroby IB ($T \geq 4$ cm) i zdecydowanie ją zalecano w stadium II i III A, zgodnie z krajowymi i lokalnymi wytycznymi). Uczestnicy bez wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu 12 tygodni od operacji. Uczestnicy, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą, dostawali nie więcej niż cztery cykle chemioterapii, którą rozpoczynano w ciągu 12 tygodni od operacji i otrzymywali pierwsze badane leczenie w ciągu co najmniej 3 tygodni, ale nie więcej niż 12 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii. Wnioskodawca przedstawił dane dotyczące m.in. przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), będącego pierwszorzędnym punktem końcowym oraz przeżycia całkowitego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 32,4 i 46,7 miesiąca, odpowiednio w drugiej (data odcięcia: 20 września 2021 r.) i w trzeciej analizie okresowej (data odcięcia: 24 stycznia 2023 r.). Druga analiza okresowa, zgodnie z założeniami miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu około 118 przypadków przeżycia wolnego od choroby u pacjentów, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosił 50% lub więcej. Trzecia analiza okresowa według protokołu badania przedstawia ostateczną analizę DFS. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na niskie.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej badania, a następnie dla subpopulacji korespondujących z ocenianym wskazaniem, tj. dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 <50% oraz pacjentów, którzy przyjęli chemioterapię adjuwantową i którzy wykazywali ekspresję PD-L1 <50%.

W ramach trzeciej analizy okresowej (mediana okresu obserwacji 46,7 miesiąca) przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) w grupie pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą i wykazywali poziomy ekspresji: PD-L1: <1%, 1-49%, <50%.

Wyniki PEARLS/KEYNOTE-091 (IA3) wykazały IS różnice na korzyść PEMB względem PLC w zakresie:

- przeżycia wolnego od choroby (DFS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1:
 - <1%: o 25% mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie PEMB vs PLC (HR=0,75, 95%CI: 0,56; 0,99);
 - 1-49%: o 30% mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie PEMB vs PLC (HR=0,70, 95%CI: 0,51; 0,96);
 - <50%: o 28% mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie PEMB vs PLC (HR=0,72, 95%CI: 0,59; 0,89);
- przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%: o 26% mniejsze ryzyko zgonu w grupie PEMB vs PLC (HR=0,74, 95%CI: 0,55; 0,98). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% oraz 1-49%.

Mediany przeżyć całkowitych dla ww. subpopulacji PD-L1 <1%, 1-49% i <50% nie są znane.

Wyniki dla populacji ogólnej (ITT) wykazały istotnie statystycznie (IS) mniejsze ryzyko nawrotu choroby w grupie stosującej PEMB w porównaniu do grupy PLC. Dla mediany okresu obserwacji 32,4 miesiąca (IA2) mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnej z grup, wyniki OS nie

osiągnęły istotności statystycznej. W trzeciej analizie okresowej (IA3) wyniki OS także nie osiągnęły istotności statystycznej.

W populacji wykazującej ekspresję PD-L1 <50% wyniki DFS dla porównania PEMB vs PLC wykazały istotną statystycznie przewagę PEMB w porównaniu do PLC w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% (IA2 i IA3) oraz w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% (IA3). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

Szczegółowe wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 dla populacji ogólnej (ITT) oraz dla populacji wykazująca ekspresję PD-L1 <50% zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej i analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w populacji ogólnej¹ wykazały w grupie PEMB w porównaniu z PLC IS większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem:
 - jakiegokolwiek AE: RR=1,05 (95%CI: 1,02; 1,09);
 - jakiegokolwiek AE 1.-2. stopnia: RR=1,32 (95%CI: 1,11; 1,58);
 - ciężkie AE: RR=1,58 (95%CI: 1,25; 2,00);
- zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem, występujących z częstością $\geq 5\%$:
 - jakiegokolwiek AE 1.-2. stopnia: RR=1,25 (95%CI: 1,12; 1,39);
 - jakiegokolwiek AE 3.-5. stopnia: RR=3,53 (95%CI: 2,30; 5,42);
 - niedoczynność tarczycy 1.-2. stopnia: RR=5,96 (95%CI: 3,72; 9,55);
 - świąd 1.-2. stopnia: RR=1,78 (95%CI: 1,32; 2,40);
 - biegunka 1.-2. stopnia: RR=1,48 (95%CI: 1,04; 2,11);
 - nadczynność tarczycy 1.-2. stopnia: RR=3,54 (95%CI: 2,02; 6,21);
 - ból stawów 1.-2. stopnia: RR=1,75 (95%CI: 1,12; 2,75);
 - wysypka plamisto-grudkowa 1.-2. stopnia: RR=2,70 (95%CI: 1,44; 5,04);
 - wysypka 1.-2. stopnia: RR= 1,94 (95%CI: 1,10; 3,45);
- zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:
 - 1.-2. stopnia: RR=2,82 (95%CI: 2,17; 3,66);
 - 3.-5. stopnia: RR=4,19 (95%CI: 2,19; 8,01);
 - niedoczynność tarczycy o stopniu 1.-2.: RR=4,42 (95%CI: 2,95; 6,60);
 - nadczynność tarczycy o stopniu 1.-2.: RR=3,59 (95%CI: 2,13; 6,08);
 - zapalenie pęcherzyków płucnych o stopniu 1.-2.: RR=2,47 (95%CI: 1,31; 4,65);
 - ciężkie reakcje skórne 3.-5. stopnia RR=5,51 (95% CI: 1,23; 24,75);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia: RR=1,53 (95%CI: 1,28; 1,82);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia:
 - jakiegokolwiek AE: RR=3,39 (95%CI: 2,35; 4,88);
 - zapalenie pęcherzyków płucnych: RR=5,26 (95%CI: 1,82; 15,23).

Zdarzenia niepożądane spowodowały zgon 11 (2%) pacjentów z grupy PEM oraz 6 (1%) z grupy PLC (brak IS).

Nie odnotowano różnic IS dla pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych.

¹ mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,7 mies. (zakres: 0,03-18,86) w grupie pembrolizumabu i 11,8 mies. (zakres: 0,03-18,10) w grupie placebo

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Keytruda najczęstsze działania niepożądane 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.

Ograniczenia

Należy zaznaczyć, że populacja ogólna badania jest szersza niż populacja wnioskowana. W związku z powyższym przedstawiono dane dla wyodrębnionych subpopulacji korespondujących z wnioskowanym wskazaniem.

Wyniki dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną są ograniczone i zostały przedstawione dla wybranych punktów końcowych.

Ograniczeniem analizy jest także brak odrębnych wyników skuteczności dla pacjentów, którzy przeszli chemioterapię adjuwantową, wykazywali ekspresję PD-L1 poniżej 50% oraz nie mieli mutacji w genach EGFR i ALK.

Ponadto wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą całej populacji chorych, bez wyodrębniania poszczególnych subpopulacji, w szczególności populacji wnioskowanej tj. po chemioterapii uzupełniającej z ekspresją PD-L1<50%.

Wyniki trzeciej analizy okresowej nie zostały na dzień wykonania przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej.

Brak jest badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianej technologii. Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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 dożywotnym (35,7-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównano stosowanie PEMBR w miejsce obserwacji (placebo).

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

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

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi ██████████ i jest ona ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariancie z RSS.

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

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Keytruda względem obserwacji (placebo) wyniosło ██████████ w wariancie z RSS.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest brak długoterminowych danych o skuteczności wnioskowanej technologii, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania PEARLS/KEYNOTE-091 na dłuższy horyzont czasowy, a tym samym wpływa na niepewność wyników.

Ponadto, był brak możliwości bezpośredniego oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami miejscowej wznowy (LR/P) i przerzutów odległych (DM) z powodu ograniczeń w protokole badania, co wymagało kalibracji na podstawie danych z innych źródeł oraz założenia o braku trwałych korzyści po kolejnych nawrotach.

Trzecie ograniczenie dotyczy oszacowania kosztów leczenia kolejnych linii w chorobie przerzutowej. Z powodu braku ogólnopolskich danych wykorzystano opinie ekspertów klinicznych, co pozwoliło zbliżyć oszacowania do polskiej praktyki klinicznej.

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

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 wariancie bez RSS:
 - ok. 119,6 mln zł [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. 170,2 mln zł [redacted] w II roku refundacji;
- w wariancie z RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda wynosi:

- w wariancie z RSS:
 - [redacted] w I roku;
 - [redacted] w II roku;
- w wariancie bez RSS:
 - [redacted] w I roku;
 - [redacted] w II roku.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak pewności co do liczebności populacji. W oszacowaniach populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że liczba nowych pacjentów z rakiem płuca będzie stała w horyzoncie analizy i wyniesie 22 739, zgodnie z danymi dla 2019 roku raportowanymi przez KRN, co wiąże się z ryzykiem niepewności.

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność związana z brakiem danych dotyczących częstości braku mutacji EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływ na budżet, a także niepewność związaną z oszacowaniem populacji, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

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 sześć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (PTOK 2022, NCCN 2024, ASCO 2023, NICE 2024, ESMO 2023, NCI 2024).

W dokumencie NICE 2024 nie odniesiono się do możliwości zastosowania immunoterapii adjuwantowej w leczeniu pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii.

Wytyczne NCCN 2024 w zakresie leczenia NDRP w stadium zaawansowania I-III wskazują na możliwość zastosowania adjuwantowej terapii systemowej. Wśród rekomendowanych opcji znajduje się pembrolizumab jako terapia adjuwantowa po chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w wczesnym stadium zaawansowania. Dodatkowo, atezolizumab jest wskazany jako opcja leczenia adjuwantowego dla pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP (R0) stadium IIB do IIIA, stadium IIIB (tylko T3, N2) lub NDRP wysokiego ryzyka w stadium IIA i PD-L1 \geq 1% przy ujemnym wyniku delekcji eksonu 19 lub mutacji L858R eksonu 21 genu EGFR lub rearanżacji ALK, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową.

W wytycznych NCCN 2024 wskazuje się na zastosowanie chemioterapii adjuwantowej, a następnie immunoterapii (atezolizumab, pembrolizumab lub ozymertynib) u kwalifikujących się pacjentów z odpowiednimi biomarkerami, ujemnymi marginesami chirurgicznymi i chorobą w stadium IIB, w tym 1) T1abc-T2a, N1; 2) T2b, N1; lub 3) T3, N0.

Wytyczne NCI 2024 rekomendują immunoterapię adjuwantową u pacjentów z NDRP w stadium IB, II i IIIA.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (SMC 2024). Zidentyfikowano także ocenę G-BA 2024.

W ocenie G-BA 2024 wskazano na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania pembrolizumabu w miejsce braku leczenia. Natomiast w rekomendacji SMC 2024 wskazano na stosowanie pembrolizumabu w populacji dorosłych pacjentów, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 poniżej 50% (TPS <50%).

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Keytruda w monoterapii w leczeniu adiuwantowym dorosłych pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca, obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach

płatny jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Belgii, Luksemburgu, na Malcie oraz w Niemczech.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.3227.2024.15.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 17/2025 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)” (monoterapia).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2025 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)” (monoterapia);
2. Raport nr OT.423.1.62.2024. 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: 22 stycznia 2025 r.