



## Rekomendacja nr 12/2025

z dnia 31 stycznia 2025 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), po spełnieniu  **dodatkowego 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 włączenia produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, PEMB) do programu lekowego B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, ze stanem sprawności 0-1 według kryteriów ECOG, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu pacjenci mają finansowaną ze środków publicznych chemioterapię (CT), która stanowi alternatywę terapeutyczną dla PEMB.

Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii opartej o związki platyny jako preferowaną opcję wskazują immunoterapię pembrolizumabem, a w przypadku jej nieskuteczności rozważane mogą być alternatywne terapie, takie jak enfortumab wedyotyny (refundowany w programie lekowym B.141.FM) lub erdafitynib (brak dostępności).

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie badania RCT KEYNOTE-045, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu względem chemioterapii (paklitaksel, docetaksel lub winflunina) oraz trzech badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. Dang 2022, Swami 2021 oraz Rizzo 2024.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-045 pembrolizumab wykazał wyraźną korzyść w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu do chemioterapii (mediana przeżycia

wynosiła PEMB 10,1 miesiąca vs CT 7,2 miesiąca dla okresu obserwacji 62,9 miesiąca). Analiza jakości życia wskazała, że pacjenci leczeni PEMB utrzymywali stabilność stanu zdrowia, natomiast w grupie chemioterapii odnotowano pogorszenie wyników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w przeżyciu wolnym od progresji. Dodatkowo porównanie leczenia pembrolizumabem z chemioterapią wykazało korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem.

Wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej są zróżnicowane. Badanie Dang 2022 wykazało medianę przeżycia, tj. 7,3 miesiąca (78 pacjentów) oraz zadowalający wskaźnik odpowiedzi obiektywnej wynoszący 35,9%. Z kolei w badaniu Swami 2021, które porównywało pembrolizumab (196 pacjentów) z innymi terapiami (tj. atezolizumabem [299 pacjentów] i niwolumabem [114 pacjentów]), nie odnotowano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym. Natomiast badanie Rizzo 2024 wykazało, że pacjenci z ECOG O-1 uzyskali znacząco lepsze wyniki, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do pacjentów z gorszym stanem ogólnym (ECOG 2).

Ograniczeniem analizy klinicznej jest przede wszystkim brak szczegółowych wyników dla poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii takich jak paklitaxel i docetaxel - w badaniu KEYNOTE-045 przedstawiono jedynie dane zbiorcze.

Analiza kosztów użyteczności wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Keytruda w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze, bez względu na wariant RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] z RSS, co wskazuje na efektywność kosztową pembrolizumabu względem komparatora, natomiast bez RSS ok. 271 tys. zł/QALY.

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków to ok. [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Podstawową niepewnością oszacowań jest trudność w precyzyjnym określeniu wielkości populacji. W związku z ryzykiem niedoszacowania tej populacji, zasadne jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, który zapewni zabezpieczenie budżetu płatnika.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych wydanych przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (3) lub pozytywna warunkowo (3). W rekomendacjach podkreślono znaczną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią, korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz brak dostępnych opcji leczenia, ale wskazano także wysoki koszt ocenianej terapii i niepewną opłacalność, a warunki dotyczyły obniżenia ceny lub zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach. Ponadto zidentyfikowano jedną negatywną brytyjską rekomendację, która zwracała uwagę na niepewności dotyczącą opłacalności pembrolizumabu.

Pomimo ograniczeń wynikających z niepewności wyników przedłożonych analiz, uwzględniając udowodnioną korzyść w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących pembrolizumab, można wnioskować, że PEMB mógłby stanowić opcje terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.

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

## Przedmiot wniosku

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

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

w programie lekowym B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1143.0, Pembrolizumab.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68).

Rokowanie pacjentów z rakiem urotelialnym jest bardzo zróżnicowane i zależy od stopnia zaawansowania, typu histopatologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Rokowanie w przebiegu raka urotelialnego z przerzutami jest niepomyślnie – 5-cio letnie przeżycia osiąga jedynie 8% chorych. Wskaźniki przeżywalności w przypadku raka moczowodu są o około 10–20% niższe niż w przypadku podobnego stopnia i stadium raka miedniczki nerkowej.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów wg rozpoznania wynosiła:

- 176 289 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;
- 2 741 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej;
- 1 629 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu;
- 39 566 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;
- 304 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. obecnie w leczeniu raka urotelialnego finansowane są:

- w programie lekowym B.141.FM: awelumab, niwolumab, enfortumab wedotyny;
- w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid (z wyjątkiem raka gruczołu krokowego), winkrystyna, winorelbina, temozolomid (bez raka gruczołu krokowego), irynotekan (wyłącznie dla ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego), metotreksat (wyłącznie dla ICD-10: C66 – nowotwór złośliwy moczowodu oraz ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego), paklitaksel (wyłącznie dla ICD-10: C67 – pęcherz moczowy), octan abirateronu (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy), bikalutamid

(wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy), docetaksel (wyłącznie dla ICD-10: C61 – gruczoł krokowy).

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (pembrolizumab) wskazał pakitaksel oraz docetaksel. 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 skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

### 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.*

Do przeglądu włączono wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją (RCT) KEYNOTE-045, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu (PEMB) w porównaniu z chemioterapią standardową<sup>1</sup> (CT) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Do badania włączono 270 pacjentów<sup>2</sup> do grupy PEMB oraz 272<sup>3</sup> do grupy CT. Mediana okresu obserwacji wyniosła 14,1 miesiąca (główne badanie, Bellmunt 2017)), 27,7 miesiąca (*follow-up* po 2 latach, Fradeet 2019) oraz 62,9 miesiąca (*follow-up* po 5 latach, Balar 2023). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione na wysokie, ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów końcowych w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa.

<sup>1</sup> standardowa chemioterapia: paklitaksel, docetaksel lub winflunina.

<sup>2</sup> ECOG 0: 119 (44,1%); ECOG 1:143 (53,0%); ECOG 2: 2 (0,7%)

<sup>3</sup> ECOG 0: 106 (39,0%); ECOG 1: 158 (58,1%); ECOG 2: 4 (1,5%)

Uwzględniono także trzy badania retrospektywne dotyczące skuteczności praktycznej:

- Dang 2022 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej w kohorcie 78 pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny;
- Swami 2021 – ocena skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych jako drugiej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii pochodnymi platyny. Analizie poddano 609 pacjentów, których dane zidentyfikowano w bazie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Badani w drugiej linii leczenia stosowali atezolizumab (299 pacjentów), niwolumab (114 pacjentów) lub pembrolizumab (196 pacjentów);
- Rizzo 2024 – ocena rzeczywistej skuteczności leku wśród pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat, którzy mają cytologicznie i/lub histologicznie potwierdzoną diagnozę zaawansowanego raka urotelialnego (UC), u których doszło do progresji lub nawrotu choroby po leczeniu opartym na terapii opartej o platynę. Do badania włączono 1040 pacjentów, z czego 167 pacjentów (16%) miało ECOG-PS 2.

Dodatkowo włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Maisch 2023, którego celem była ocena efektów stosowania inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych w porównaniu z chemioterapią jako terapii pierwszej i drugiej linii w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym. W terapii drugiego rzutu porównano atezolizumab i pembrolizumab z docetakselem, paklitakselem lub winfluniną.

#### *Skuteczność kliniczna*

W badaniu KEYNOTE-045 dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 62,9 miesiąca, wykazano, że leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wydłużyło przeżycie całkowite (OS) pacjentów o 3,1 miesiąca. Iloraz ryzyka wyniósł 0,71, co wskazuje, że stosowanie pembrolizumabu istotnie zmniejsza ryzyko zgonu o 29% w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią (HR=0,71 [95%CI: 0,59; 0,86] (Balar 2023).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Niemniej wskaźniki przeżycia wolnego od progresji po 12 i 24 miesiącach były wyższe u pacjentów otrzymujących pembrolizumab (18,2% i 12,4%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących chemioterapię (9,9% i 3,0%) (Fradet 2019).

Analiza wskaźników odpowiedzi na leczenie dla porównania PEMB vs CT dla mediany okresu obserwacji 62,9 miesiąca wykazała istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – OR=2,26 (95%CI: 1,40; 3,63);
- całkowitej odpowiedzi (CR) – OR=3,67 (95%CI: 1,63; 8,23);
- progresji choroby (PD) – OR=1,85 (95%CI: 1,31; 2,62);
- stabilizacji choroby (SD) – OR=0,41 (95%CI: 0,28; 0,62).

Dla pozostałych punktów końcowych, tj. częściowej odpowiedzi (PR) oraz wskaźnika kontroli choroby (CR+PR+SD), dotyczących mediany okresu obserwacji 62,9 miesiąca, wyniki nie były istotne statystycznie (IS).

Ocena jakości życia w badaniu KEYNOTE-045 wykazała IS różnice na korzyść PEMB w porównaniu z CT w zakresie średniej zmiany wyniku od wartości początkowej do 15. tygodnia, ocenianej za pomocą EORTC-QLQ-C30<sup>4</sup> (9,05 [4,61; 13,50]).

---

<sup>4</sup> EORTC-QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) to narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Wyniki analiz jakości życia oparte o kwestionariusz EQ-5D<sup>5</sup>, uwzględniające zarówno ocenę ogólną, jak i wizualną analogową skalę (VAS), wskazują, że w grupie pembrolizumabu jakość życia utrzymywała się na stałym poziomie, podczas gdy w grupie chemioterapii pogarszała się w czasie. Średnia zmiana (95% CI) od wartości wyjściowej do 15. tygodnia wyniosła -0,04 (-0,07 do -0,01) w grupie pembrolizumabu i -0,11 (-0,15 do -0,08) w grupie chemioterapii. Ponadto, ocena jakości życia za pomocą skali VAS wykazała istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią po 15 tygodniach trwania badania.

### Bezpieczeństwo

W badaniu KEYNOTE-045 w populacji pacjentów APaT (ang. *All-patients-as-treated*), którzy otrzymali jedną dawkę pembrolizumabu lub chemioterapii (w grupie kontrolnej) wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie PEMB:

- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (AE) – PEMB: 94,0% vs 98,0%, OR=-0,04 (95%CI: -0,07; -0,01);
- AE 3.-5. stopnia – PEMB: 55,3% vs CT: 65,1%, OR=-0,10 (95%CI: -0,18; -0,01);
- AE związanych z leczeniem – PEMB: 62,0% vs CT: 90,6%, OR=-0,29 (95%CI: -0,35; -0,22);
- AE 3.-5. stopnia związanych z leczeniem – PEMB: 16,9% vs CT: 50,2%, OR=-0,33 (95%CI: -0,41; -0,26);
- ciężkich AE związanych z leczeniem - PEMB: 12,8% vs CT: 22,4%, OR=-0,10 (95%CI: -0,16; -0,03);
- AE prowadzących do przerwania leczenia - PEMB: 7,1% vs CT: 12,5%, OR=-0,05 (95%CI: -0,11; 0,00).

Różnice nie były istotne statystycznie w częstości występowania ciężkich AE, zgonów oraz AE prowadzących do zgonu.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-045 pacjenci, którzy ukończyli 24-miesięczny kurs leczenia i nie doświadczyli progresji, mogli po decyzji lekarza otrzymać dodatkowy roczny kurs terapii pembrolizumabem, jeśli progresja wystąpiła po zakończeniu leczenia. Chorzy z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią (CR), po co najmniej 24 tygodniach leczenia, którzy doświadczyli progresji, również mogli być zakwalifikowani do dodatkowego kursu.

W trakcie dłuższego okresu obserwacji (62,9 miesiąca) nie wystąpiły nowe sygnały bezpieczeństwa. Częstość działań niepożądanych była podobna do tej z 1. roku leczenia. Wśród 11 pacjentów, którzy otrzymali drugi kurs pembrolizumabu, 5 (45,5%) miało działania niepożądane, z czego najczęstsze to świąd i zapalenie jelit (18,2%). Żadne zdarzenia 3–5 stopnia nie wystąpiły.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 19,5% pacjentów otrzymujących pembrolizumab (6% w stopniu 3–5) oraz 6,7% w grupie chemioterapii. Porównanie leczenia pembrolizumabem z chemioterapią wykazało wyższe ryzyko wystąpienia immunologicznych zdarzeń niepożądanych (OR=3,40 [95%CI: 1,91; 6,06]), w tym niedoczynności tarczycy (OR=7,20 [95%CI: 2,12; 24,45]), zapalenia płuc (OR=15,18 [95%CI: 1,99; 115,78]) i nadczynności tarczycy (OR=10,96 [95%CI: 1,40; 85,50]), oraz zdarzeń 3–5 stopnia (OR=8,10 [95%CI: 1,84; 35,58]).

### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### Skuteczność praktyczna

- Dang 2022

<sup>5</sup> Skala EQ-5D to narzędzie służące do oceny jakości życia. Składa się z dwóch głównych części, tj.:

- EQ-5D-5L - ocenia pięć aspektów zdrowia: mobilność, samodzielność, codzienne czynności, ból/niedogodności oraz lęk/depresję, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia;
- wizualna analogowa skala (VAS) – ocenia ogólną percepcję zdrowia pacjenta w skali 0-100, gdzie 0 oznacza najgorsze możliwe zdrowie, a 100 – najlepsze możliwe zdrowie.

W retrospektywnym badaniu Dang 2022 leczenie pembrolizumabem wykazało medianę przeżycia (OS) na poziomie 7,3 miesiąca, z szacowanym wskaźnikiem przeżycia po 6 miesiącach wynoszącym 61,5%. Mediana czasu do progresji choroby (PFS) wyniosła 3,1 miesiąca, a szacowany wskaźnik PFS po 6 miesiącach to 42,3%. Odpowiedź obiektywna (ORR) wyniosła 35,9%, z czego 11 (14%) pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) i 17 (22%) częściową odpowiedź (PR). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 2,0 miesiące, a średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wyniósł 95,5 dni. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 30,8%.

Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (AEs) obejmowały zmęczenie (46,2%), biegunkę (11,5%), świąd (10,3%) i nudności (9,0%). Nie odnotowano działań niepożądanych w stopniu 3 o częstotliwości występowania powyżej 5%.

#### – Swami 2021

W badaniu Swami 2021 w kohorcie pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po progresji po leczeniu chemioterapią opartą na platynie, mediana czasu do rozpoczęcia leczenia (TTTTD) wynosiła 4,2 miesiąca dla atezolizumabu, 5,3 miesiąca dla niwololumabu i 4,5 miesiąca dla pembrolizumabu ( $p=0,107$ ). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła odpowiednio 6,4 miesiąca dla atezolizumabu, 8,0 miesięcy dla niwololumabu i 8,3 miesiąca dla pembrolizumabu. Analizy po dopasowaniu wagowym nie wykazały istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między grupami ( $p=0,20$ ).

#### – Rizzo 2024

Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 14,8 miesiąca (95% CI 12,5–16,1) w całej populacji badanej, 18,2 miesiąca (95% CI 15,8–22,2) u pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 3,7 miesiąca (95% CI 3,2–5,2) u pacjentów z ECOG-PS 2 ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono różnic w OS u pacjentów z ECOG-PS 2 w zależności od płci, wieku, BMI czy statusu palenia.

Mediana OS była krótsza u pacjentów z przerzutami do wątroby (2,0 miesiąca, 95% CI 1,6–3,5 vs 4,7 miesiąca, 95% CI 3,5–6,4,  $p = 0,005$ ), ale nie stwierdzono różnic w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych.

Mediana przeżycia bez progresji (PFS) wyniosła 5,3 miesiąca (95% CI 4,3–9,7) w całej grupie, 6,2 miesiąca (95% CI 5,5–9,7) u pacjentów z ECOG-PS 0–1 oraz 2,8 miesiąca (95% CI 2,1–3,4) u pacjentów z ECOG-PS 2. Po 6 miesiącach wskaźnik PFS wyniósł 51% u pacjentów z ECOG-PS 0–1 ( $p < 0,001$ ), a po roku 36% ( $p = 0,011$ ).

Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, 6% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), 9% odpowiedź częściową (PR), 22% stabilizację choroby (SD), a 63% progresję choroby (PD), co dało współczynnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) na poziomie 15%. Mediana OS różniła się istotnie w zależności od odpowiedzi: 19,6 miesiąca (CR), 6,6 miesiąca (PR), 3,7 miesiąca (SD) oraz 3,7 miesiąca (PD) ( $p = 0,035$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) u pacjentów z CR lub PR wyniosła 19,6 miesiąca.

#### Przegląd systematyczny Maisch 2023

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Maisch 2023 immunoterapia w terapii drugiego rzutu może zmniejszyć ryzyko śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,72; 95%CI: 0,63–0,81; dowody o niskiej pewności), co odpowiada 59 mniej zgonom na 1000 pacjentów w porównaniu do chemioterapii (winflunina, paklitaksel, docetaksel) po 36 miesiącach. Może również zmniejszyć liczbę działań niepożądanych stopnia 3–5 (RR=0,89, 95%CI: 0,81–0,97), z 76 mniej przypadkami na 1000 pacjentów w porównaniu do chemioterapii. W grupie immunoterapii najczęstsze działania to anemia (22 przypadki), infekcje dróg moczowych (13 przypadków) i zmęczenie (10 przypadków), a w grupie chemioterapii neutropenia (117 przypadków), zmniejszenie liczby neutrofilii (32 przypadki) i anemia (31 przypadków). Brak jest pewności, czy immunoterapia zmniejsza ryzyko progresji choroby (HR 0,99, 95% CI 0,84–1,16; dowody o bardzo niskiej pewności).

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Keytruda działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to ból głowy, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, świąd, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- w badaniu KEYNOTE-045 podano wyniki zbiorcze. Nie wskazano szczegółowych wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach chemioterapii, tj. paklitaksel i docetaksel oddzielnie;
- w badaniu KEYNOTE-045 istniała różnica  $\geq 5\%$  między grupami leczenia w odniesieniu do kilku cech wyjściowych, takich jak: status palenia, CPS PD-L1 guza, rodzaj ostatniej terapii oraz status sprawności według skali ECOG. Cechy wyjściowe stanowią potencjalne zmienne zakłócające, a ich nierównowaga może wprowadzić błąd systematyczny w oszacowaniach efektów w dowolnym kierunku.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania pembrolizumabu i chemioterapii opartej o paklitaksel lub docetaksel.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent).

Przyjęto dożywni horyzont czasowy (20-letni).



Uwzględniono koszty wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnych linii terapeutycznych, koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMB w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze:

- ICUR w wariancie bez RSS wynosi 270 745 zł/QALY;
- ICUR w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]

Wartości ICUR z RSS znajdują się [REDACTED] progu opłacalności.

Cena progowa produktu leczniczego Keytruda to [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że niezależnie od przyjętego scenariusza wnioskowanie z analizy podstawowej nie uległo zmianie.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Keytruda względem chemioterapii wyniosło [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych o skuteczności wnioskowanej technologii, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-045 na dłuższy horyzont czasowy, a tym samym wpływa na niepewność wyników.

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach klinicznych badania KEYNOTE-045, do którego włączono chorych w stanie sprawności ECOG 0-2. Populacja ta jest niezgodna z wnioskowanym wskazaniem (pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-1). Niemniej pacjenci z ECOG 2 stanowili niewielki odsetek całkowitej populacji badania (1,1%).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### **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 urzędowa cena zbytu 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 ust. 3 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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię 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 płatnika publicznego o:

- z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
- bez uwzględnienia RSS:
  - ok. 32,38 mln zł [redacted] w I roku refundacji;
  - ok. 62,31 mln zł [redacted] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda w wariantcie prawdopodobnym wynosi [redacted] w I roku i [redacted] w II roku analizy w wariantcie z RSS oraz [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Istnieje ryzyko, że wielkość populacji może być niedoszacowana. Według dwóch z trzech ankietowanych ekspertów, liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną terapią będzie [redacted].

#### 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 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 wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2022, PTOK 2024, EAU 2024, ESMO 2022/2024, NCCN 2024, ASH 2024)

Leczenie pierwszego rzutu opiera się na chemioterapii opartej na platynie, z zastosowaniem cisplatyny. W przypadkach, gdy pacjent nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną, zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na karboplatynie, np. w skojarzeniu z gemcytabiną.

U pacjentów z ekspresją PD-L1 nie kwalifikujący się do chemioterapii platynowej, rekomenduje się rozpoczęcie leczenia pembrolizumabem w monoterapii w I linii leczenia.

Zalecenia dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii platynowej, preferowaną opcję terapeutyczną stanowi immunoterapia z wykorzystaniem pembrolizumabu (PTOK 2022, PTOK 2024, ESMO 2022/2024, NCCN 2024.5, EAU 2024 oraz ASH 2022). Pembrolizumab jest szczególnie wskazany u pacjentów, po progresji choroby po leczeniu platynowym, zwłaszcza w kontekście ekspresji PD-L1. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie lub którzy nie mogą otrzymać immunoterapii, rozważane mogą być alternatywne opcje terapeutyczne, takie jak enfortumab wedotyny (EV) lub erdafitynib.

Wytyczne PTOK 2022 u chorych w stanie sprawności ECOG 2 z istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi oraz chorych w stanie sprawności ECOG  $\geq 3$  zalecają wyłącznie najlepsze leczenie objawowe.

W wytycznych NCCN 2024.5 wskazuje się, że obecność zarówno przerzutów poza węzłami chłonnymi, jak i wyniku sprawności ECOG  $\geq 2$ , silnie predysponują do nieskuteczności leczenia chemioterapią. Pacjenci, którzy nie mają tych niekorzystnych czynników prognostycznych, odnoszą największe korzyści z chemioterapii. Wpływ tych czynników w kontekście inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego nie jest w pełni określony, ale nadal stanowią one ogólne wskaźniki złego rokowania. Dla większości pacjentów ryzyko dodania paklitakselu do gemcytabiny i cisplatyny przewyższa ograniczone korzyści tej kombinacji.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 pozytywne (PHARMAC 2019, HAS 2018, PBAC 2018), 3 pozytywne warunkowo (SMC 2018, CADTH 2018, NCPE 2019) oraz 1 negatywną (NICE 2021) rekomendacje refundacyjne.

W rekomendacjach podkreśla się znaczącą korzyść w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów stosujących pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią na bazie paklitakselu, docetakselu lub winfluniny, korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii, brak dostępnych opcji leczenia, a także wysoki koszt ocenianej terapii i niepewną opłacalność.

W warunkowo pozytywnych rekomendacjach, zalecenia uzależniono od obniżenia ceny leku oraz, w przypadku SMC 2018, pod warunkiem zaprzestania leczenia pembrolizumabem po 24 miesiącach. Rekomendacja CADTH 2018 wskazuje, że wyniki kliniczne można uogólnić na pacjentów bez mierzalnej choroby, w tym osoby z nieco gorszym stanem sprawności (ECOG 2), natomiast rekomendacja PBAC 2017/2018 sugeruje, że nie ma dużego ryzyka wystąpienia problemów z bezpieczeństwem stosowania pembrolizumabu u pacjentów z wynikiem ECOG=2. W rekomendacji PHARMAC 2019 zaproponowano finansowanie leku u pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2, a leczenie miało trwać maksymalnie 12 tygodni.

Negatywna rekomendacja NICE 2021 wynikała z niepewności co do opłacalności pembrolizumabu, mimo dostępnych badań klinicznych wskazujących na jego istotne wydłużenie całkowitego przeżycia

w porównaniu do docetakselu i paklitakselu. Zaznaczono również, że nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących najbardziej odpowiedniego modelu całkowitego przeżycia ani optymalnej długości leczenia pembrolizumabem.

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2018 r., w której podkreślono dodatkową korzyść terapii pembrolizumabem w porównaniu do winfluniny oraz schematów chemioterapii w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych po wcześniejszej terapii opartej na platynie.

Dodatkowo, na stronie AWMSG znajdują się informacje, że odstąpiono od oceny pembrolizumabu stosowanego w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego po chemioterapii zawierającej platynę, ze względu na wcześniejszą ocenę tego leku przez NICE (TA519).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22 listopada 2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3327.2024.20.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego B.141.FM.Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68) 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 11/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 11/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD- 10: C61, C65, C66, C67, C68)”;
2. Raport nr OT.423.1.77.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 16 stycznia 2025 r.