Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2025 z dnia 9 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD- 10: C54)"

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD- 10: C54)".

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PDL2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Rak trzonu macicy (rak endometrium) to szósty z kolei najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszym nowotworem ginekologicznym w Europie oraz na świecie. W Polsce w 2015 roku nowotwór złośliwy trzonu macicy był czwartym najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym w populacji kobiet (po raku piersi, jelita grubego i płuc) – zarejestrowano 6 243 nowe przypadki, co stanowiło 7,6% wszystkich raków, z kolei liczba zgonów w wyniku tej choroby wynosiła 1 690 (3,8%). Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworowych (KRN) w 2022 r. odnotowano 5 995 przypadków zachorowań oraz 1 755 zgonów wśród kobiet z powodu raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce. W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5- letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu trzonu macicy (ICD-10: C54).

Liczba kobiet żyjących z chorobą rozpoznaną w 2021 roku wynosiła 5 788, w ciągu poprzedzających 3 lat – 15 403, 5 lat – 24 606 i 10 lat – 44 746.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego - uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez EMA 21.10.2024 r.

Produkt leczniczy Keytruda podlegał ocenie Agencji w 2024 r., we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)". Pembrolizumab miał być stosowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, uzyskując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Pembrolizumab wielokrotnie podlegał ocenie Agencji w innych wskazaniach. Oceny te dotyczyły zasadności finansowania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka obejmującego m.in.: nerki, piersi, jelito grube, przełyk, narządy głowy i szyi. Dodatkowo produkt leczniczy Keytruda był wielokrotnie oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2025 r. poz. 129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- *W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:*
  - *Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, gemcytabina (w przypadku mięsaka gładkokomórkowego) oraz trastuzumab (i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowicznym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopnień sprawności 0-2 wg ECOG).*
- *W ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)":*
  - *W I linii leczenia systemowego:*

    Dostarlimab (Jemperli) – leczenie chorych z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym

z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, po leczeniu operacyjnym, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub u których doszło do progresji choroby po leczeniu neo-/adjuwantowym.

- *W kolejnej linii leczenia systemowego:*

  Dostarlimab (Jemperli) oraz pembrolizumab (Keytruda): leczenie chorych z nawrotowym lub pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającej platynę.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją NRG-GY018, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEM podawanego w schemacie złożonym z CAP/PAC z PLC podawanym z CAR/PLC. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji (PFS). W kohorcie dMMR (upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów) przy medianie obserwacji 12 mies. wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001) (Eskander 2023), natomiast przy medianie obserwacji 19,2 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024). W kohorcie pMMR (nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów) przy medianie obserwacji 7,9 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001) (Eskander 2023), natomiast przy medianie obserwacji 15,3 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024).

W odniesieniu do kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj. oceny przeżycia całkowitego (OS), nie wykazano IS różnić między terapią PEM w skojarzeniu z CAR+PAC w porównaniu do leczenia CAR+PAC w analizowanych kohortach. Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup w czasie analizy pośredniej w populacji dMMR a w podgrupie pMMR odpowiednio 28,0 mies. i 27,4 mies. w grupie pembrolizumabu i grupie kontrolnej (niedojrzałość danych).

Jednocześnie wyniki w zakresie PFS 2 wskazują, że mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy PEM nie została osiągnięta a w grupie PLC, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,001). W kohorcie pMMR mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia wyniosła 28,0 mies.

w grupie badanej i 19,6 mies. w grupie kontrolnej. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia było istotnie statystycznie niższe o 28% w grupie PEM + CTH w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,72; 95%CI: 0,55, 094; p=0,008).

W odniesieniu do oceny jakości życia w obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników. Wykazano IS różnicę na korzyść PEM+CTH względem PLC+CTH w zakresie oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-Fatigue. IS różnice na korzyć grupy kontrolnej względem PEM+CTH raportowano w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-En-TOI. Przy czym, ze względu na brak odnalezienia wartości granicznych istotności klinicznej wyników dla powyższych kwestionariuszy (MID, minimum important difference), ocena istotności klinicznej pozostaje utrudniona.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Analizę kliniczną oparto na jednym RCT NRG-GY018. Przy czym nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności dla populacji ogólnej z badania NRG-GY018 w publikacji głównej (Eskander 2023). Należy zauważyć, że w badaniu NRG-GY018 kohorty pMMR i dMMR były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej raportowane w AKL stanowią wyniki analizy post hoc udostępnionej przez wnioskodawcę. Ponadto, wnioskodawca nie uwzględnił w analizie dodatkowych komparatorów: durwalumabu i dostarlimabu. Od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSIH) potwierdzonej dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab).

W przeglądzie systematycznych Huang 2024, którego celem było zidentyfikowanie optymalnej terapii składającej się z inhibitorów punktu kontrolnego (ICI) w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W analizach nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR. U pacjentek z rakiem endometrium ze statusem pMMR autorzy zalecają rozważenie stosowania schematów durwalumab+olaparib+chemioterapia lub pembrolizumab+chemioterapia.

W przeglądzie systematycznych Zhu 2024, który dotyczył porównania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, analizowano wyniki OS oraz PFS w populacji ogólnej, a także kohort pMMR/MMS oraz dMMR/MSI-H. W większości porównań, nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR w zakresie OS i PFS, z wyjątkiem oceny PFS w populacji pMMR gdzie

odnotowano IS wyższy efekt PEM+CTH w porównaniu DUR+CTH (HR = 1,42 (95%CI: 1,01; 1,99)), przy czym wynik znajdował się blisko granicy IS.

Ponadto, porównanie z dostarlimabem i durwalumabem (porównanie pośrednie metodą meta-analizy sieciowej, NMA) zostało przestawione przez wnioskodawcę na potrzeby AWA dla produktu leczniczego Imfinzi, durwalumab (AWA nr OT.423.1.17.2025). W ramach porównania PEM + CHEM względem DOS + CHEM oraz DUR + CHEM nie odnotowano IS różnic w zakresie oceny PFS w podgrupach dMMR oraz pMMR.

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była IS wyższa w grupie PEM w porównaniu do grupy PLC. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ich ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo.

W pierwotnej analizie skuteczności zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. Dla dłuższego czasu obserwacji (analiza ad hoc) odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018.

Wytyczne kliniczne

Według wytycznych NCCN 2025.v3 w pierwszej linii terapii systemowej raka endometrium w stadium zaawansowania III-IV, jako jeden z kilku preferowanych schematów, rekomenduje się chemioterapię karboplatyną i paklitakselem w skojarzeniu z pembrolizumabem (za wyjątkiem mięsakoraka). Wśród pozostałych zalecanych schematów terapii systemowych skojarzonych z chemioterapią wymienia się: dostarlimab (stadia zaawansowania III-IV), durwalumab (stadia zaawansowania III-IV, tylko pacjentki z dMMR), trastuzumab (stadia zaawansowania III-IV, pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macic lub mięsakorakiem macicy), bewacyzumab (stadia zaawansowania III-IV z mierzalną chorobą).

W wytycznych NCI 2025 jako opcje leczenia raka endometrium w stadium III, IV oraz raka nawrotowego wskazują: chirurgię, a następnie chemioterapię i radioterapię, terapię hormonalną, terapię biologiczną, immunoterapię oraz udział w badaniach klinicznych. Zaznaczono, że leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV zależy od lokalizacji przerzutów i objawów związanych z lokalizacją choroby.

Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią został wymieniony w wytycznych wśród immunoterapii wykazujących aktywność i korzyści w leczeniu pacjentek z zaawansowanym stadium i nawrotowym rakiem endometrium (obok skojarzenia pembrolizumab + lenwatynib oraz dostarlimab + chemioterapia).

<u>Problem ekonomiczny</u>

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii w miejsce ChT jest . Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła , natomiast w wariancie bez RSS 280 440 PLN/QALY. Oszacowana wartość w wariancie z RSS znajduje się progu opłacalności, natomiast w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności.
Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie . Przyjęcie takiego założenia powoduje wzrost ICUR w wariancie bez RSS.
Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz, w którym przyjęto . W tym scenariuszu ICUR obniżył się o w wariancie bez RSS.
Najważniejszymi ograniczeniami analizy są niepewności związane z modelowaniem OS oraz brak podziału na populacje dMMR i pMMR, co może istotnie wpływać na wysokość ICUR. Publikacje przedstawione w analizie konwergencji oraz projekty rekomendacji NICE i CDA wskazują, że uwzględnienie łącznej populacji może wpływać na wyniki analizy. W publikacjach przedstawionych w analizie konwergencji wyniki ICUR dla populacji pMMR są znacznie wyższe w porównaniu do wyników w populacji dMMR.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Keytruda w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach proponowanego rozszerzenia programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. w I roku oraz o ok. w II roku refundacji . W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 59,59 mln zł w I roku oraz o ok. 187,93 mln zł w II roku refundacji.
W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym polskie i zagraniczne dane literaturowe (w przypadku braku danych polskich) oraz wyniki .

Ponadto należy zauważyć, że w analizie BIA wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w I linii leczenia raka endometrium pacjentek z dMMR/MSI-H dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab). Ponadto, obecnie w Agencji oceniany jest durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi), który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej również będzie dostępny

w ramach PL B.148 w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową objętą niniejszym wnioskiem. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych może spowodować zmiany w zakresie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, co przekładać się będzie na rzeczywiste wydatki NFZ.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację G-BA 2025 (Niemcy) oraz 2 projekty rekomendacji, tj. brytyjskiej agencji NICE (NICE 2025) oraz kanadyjskiej CADTH (CADTH 2025).

Niemiecki G-BA uznał, że ze względu na brak badań, które porównywałyby pembrolizumab z terapiami wskazanymi przez G-BA jako technologie opcjonalne (dostarlimab/durwalumab) nie można wykazać dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pembrolizumabu z karboplatyną i paklitakselem.

Agencja CADTH, w uzasadnieniu warunkowo pozytywnej rekomendacji, wskazała na korzystne wyniki w zakresie PFS. Zaznaczono również, iż wstępne dane sugerują również możliwe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, choć dane te nie są jeszcze dojrzałe. Niemniej jednak, brak danych porównawczych z innymi terapiami ogranicza pewność co do przewagi tej terapii. Dodatkowo, przy obecnej cenie, terapia nie jest opłacalna ekonomicznie i wymaga obniżki ceny.

Zgodnie z decyzją wstępną, NICE nie rekomenduje stosowania pembrolizumabu w tej kombinacji u dorosłych pacjentek z wcześniej nieleczonym pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. W uzasadnieniu negatywnej rekomendacji NICE podaje, że stosowanie pembrolizumabu z karboplatyną i paklitakselem wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Przy czym, biorąc pod uwagę krótki okres obserwacji w badaniu, NICE ma wątpliwości co do wpływu terapii PEM + CHEM na całkowity czas przeżycia. Ponadto zidentyfikowano niepewności w przedłożonym modelu ekonomicznym. Komitet uznał, że analizy powinny być przeprowadzane oddzielnie dla podgrup dMMR i pMMR, a nie ogółem dla populacji określonej wnioskowanym wskazaniem, co m.in. wpływa na brak możliwości określenia poziomu efektywności kosztowej ocenianej terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Brak wykazanej przewagi nad obecnie refundowaną terapią z użyciem dostarlimabu;*
- *Analizę kliniczną oparto na jednym RCT;*
- *Brak badań rzeczywistej praktyki klinicznej;*
- *Łączna analiza danych naukowych pochodzących z dwóch populacji prawdopodobnie różniących się efektem klinicznym i efektywnością kosztową.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.16.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.148. »Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)«"; data ukończenia: 30 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: *art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1].*

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

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

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)