



Rekomendacja nr 96/2025

z dnia 25 lipca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda
(pembrolizumab) w ramach programu lekowego „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), **pod warunkiem** obniżenia ceny pozwalającej na uzyskanie efektywności kosztowej oraz zastosowania 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) do programu lekowego B.141.FM w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68), uprzednio nieleczonych.

Obecnie w Polsce w tym wskazaniu finansowana jest chemioterapia (CHT), a od 1 lipca 2025 r. również chemioimmunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Zgodnie z wytycznymi, preferowaną terapią I rzutu w zaawansowanym raku urotelialnym jest skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV).

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania RCT KEYNOTE-A39 / EV-302, które wykazały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych P+EV w porównaniu z chemioterapią. Mediana OS wyniosła 33,8 miesiąca w ramieniu P+EV vs 15,9 miesiąca w ramieniu CHT, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.

W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie P+EV jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi niż CHT, niezależnie od wariantu RSS. Oszacowane wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] zł/QALY z RSS, co wskazuje na brak efektywności kosztowej.

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.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (4) lub pozytywne warunkowo (1).

Należy podkreślić, że równolegle prowadzona jest ocena wniosku refundacyjnego dla leku Padcev (enfortumab wedotyny), również w skojarzeniu z pembrolizumabem (Keytruda), w tym samym wskazaniu. W obu przypadkach podstawą oceny klinicznej jest badanie EV-302, a modele ekonomiczne oparto na zbliżonych założeniach. W analizie wpływu na budżet dla leku Padcev [redacted]

Mając na uwadze powyższe, a w szczególności brak efektywności kosztowej oraz wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Keytruda pod warunkiem wskazanym 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: [REDAKOWANE], 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.

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).

Rokowanie w raku urotelialnym zależy od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stanu ogólnego pacjenta oraz zastosowanego leczenia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy nawraca u 50–80% chorych, a u 10–25% przechodzi w postać inwazyjną.

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentów wg rozpoznania w programie lekowym B.141.FM wynosiła:

- 190 683 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;
- 3 153 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej;
- 1 854 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C66 - Nowotwór złośliwy moczowodu;
- 44 485 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C67 - Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego;
- 106 pacjentów z rozpoznaniem ICD- 10: C68 - Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów układu moczowego.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał gemcyabinę w połączeniu z cisplatyną (GemCis) lub karboplatiną (GemCarbo), z możliwością zastosowania terapii podtrzymującej awelumabem u pacjentów bez progresji choroby.

Wybór uznaje się za zasadny. Należy jednak podkreślić, że od lipca 2025 r. w przedmiotowym wskazaniu finansowana jest również chemioimmunoterapia z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z gemcyabiną i cisplatyną (gdzie leczenie w pierwszej linii trwa maksymalnie 24 miesiące).

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 wskazana m.in. do stosowania w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją (RCT) KEYNOTE-A39 / EV-302 (NCT04223856, Powles 2024, Powles 2025, Gupta 2025, Brave 2024), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) w porównaniu z chemioterapią opartą na platynach (CTH) u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem urotelialnym i wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby przerzutowej.

Skuteczność kliniczna

W badaniu KEYNOTE-A39 wykazano istotnie statystycznie różnice (IS) na korzyść P+EV w porównaniu z CTH w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w ocenie niezależnej komisji (BICR):

- HR=0,45 (95%CI: 0,38; 0,54) – dla mediany okresu obserwacji 17,2 miesiąca. Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH;
- HR=0,48 (95%CI: 0,41; 0,57) – dla mediany okresu obserwacji 29,1 miesiąca. Mediana PFS w grupie P+EV wyniosła 12,5 mies. vs 6,3 mies. w grupie CTH;
- przeżycia całkowitego (OS):
 - HR=0,47 (95%CI: 0,38; 0,58) – dla mediany okresu obserwacji 17,2 miesiąca. Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 31,5 mies. vs 16,1 mies. w grupie CTH;
 - HR=0,51 (95%CI: 0,43; 0,61) – dla mediany okresu obserwacji 29,1 miesiąca. Mediana OS w grupie P+EV wyniosła 33,8 mies. vs 15,9 mies. w grupie CTH.

W badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 oceniano jakość życia pacjentów na podstawie czasu do pogorszenia bólu (TTPP) oraz zmian w zakresie najgorszego bólu według kwestionariusza BPI-SF, a także średnich zmian względem wartości wyjściowej w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i skali VAS. Mediana TTPP była dłuższa w grupie P+EV vs CTH (14,2 vs 10 mies.), lecz różnica nie była istotna statystycznie, co wykluczyło formalną analizę zmiany bólu w 26. tygodniu. Niemniej według publikacji Gupta 2025, w obu grupach odnotowano redukcję bólu (P+EV: -0,74 vs CTH: -0,36 pkt). W podgrupie pacjentów z bólem ≥ 5 pkt poprawa była klinicznie istotna (-2,96 vs -2,43 pkt). W zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) według EORTC QLQ-C30 po 26 tyg. wyniki były lepsze w P+EV (LSMD: 2,54 pkt), lecz klinicznie nieistotne. Zmiany w domenach funkcjonowania fizycznego, poznawczego i ról społecznych były również istotne statystycznie, ale nieklinicznie.

Bezpieczeństwo

W badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 w zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) związanych z leczeniem w grupie P+EV w porównaniu z CTH wykazano istotnie statystycznie:

- mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - AEs ≥ 3 st. – P+EV: 56% vs CTH: 70%, OR=0,56 (95%CI: 0,42; 0,73);
- większe ryzyko wystąpienia:
 - ciężkich AEs – P+EV: 29% vs CTH: 20%, OR=1,57 (95%CI: 1,15; 2,15);
 - AEs prowadzących do przerwania leczenia - P+EV: 35% vs CTH: 19%, OR=2,38 (95%CI: 1,74; 3,25).

Różnice nie były istotne statystycznie w częstości występowania AE ogółem, AE prowadzących do zgonu oraz AE prowadzących do zmniejszenia dawki.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-A39 / EV-302 wykazano, że w grupie pacjentów leczonych P+EV istotnie statystycznie częściej niż w grupie CTH występowały działania niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym (AESI, ang. *Adverse Events of Special Interest*) związane z enfortumabem wedotyną (EV). Najczęściej zgłaszane AESI związane z EV obejmowały: reakcje skórne (67%), neuropatię obwodową (64%) oraz zaburzenia okulistyczne (22%). Natomiast w przypadku AESI istotnie częstszych przy stosowaniu pembrolizumabu raportowano głównie: ciężkie reakcje skórne (18%), niedoczynność tarczycy (12%) oraz zapalenie płuc (10%).

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej i analizie klinicznej wnioskodawcy.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- do badania KEYNOTE-A39 / EV-302 kwalifikowano także pacjentów ze stanem sprawności ECOG 2, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do programu lekowego ograniczonego do chorych z ECOG 0–1;
- kryteria włączenia do badania wykluczały pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1, podczas gdy program lekowy dopuszcza zastosowanie P+EV u pacjentów po adjuwantowej immunoterapii, pod warunkiem upływu co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia do nawrotu choroby;
- w protokole badania przewidziano ograniczenia liczby cykli poszczególnych składników terapii (np. do 6 cykli CTH, do 35 cykli pembrolizumabu), których nie wprowadzono w programie lekowym.

Powyższe może wpływać na porównywalność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, zwłaszcza w kontekście dłuższej ekspozycji na P+EV w badaniu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę efektywności kosztowej (CEA), porównując pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (P+EV) z gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną ± terapią podtrzymującą awelumabem (CTH). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie P+EV w miejsce CTH jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR wynosi 411 374 zł/QALY bez RSS i [REDACTED] z RSS¹. Wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Cena progowa produktu leczniczego Keytruda to [REDACTED]

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak danych o odsetku pacjentów stosujących terapię podtrzymującą awelumabem. Ponadto, analiza nie obejmowała oceny skuteczności kolejnych linii leczenia.

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.)

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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 stosowanego w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 280,6 mln zł [REDACTED] w I roku refundacji;
 - ok. 574,8 mln zł [REDACTED] w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:

¹ Efekt inkrementalny [QALY] to 2,01.

- [REDAKTOWANO] w I roku refundacji;
- [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

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

Ograniczenia

Założenia dotyczące udziałów rynkowych terapii P+EV budzą istotne wątpliwości. [REDAKTOWANO]

Równolegle procedowany jest wniosek dla enfortumabu wedotyny (Padcev), w którym oszacowano populację docelową na ponad [REDAKTOWANO] w ciągu dwóch lat, a rozpowszechnienie terapii P+EV przyjęto [REDAKTOWANO]

Dodatkowo, od 1 lipca 2025 refundację w tym samym wskazaniu uzyskała terapia niwolumab + CTH (PL B.141FM), co w połączeniu z powyższymi zastrzeżeniami sugeruje, że udział P+EV w rynku oraz wpływ na budżet prawdopodobnie [REDAKTOWANO] niż założono w analizie dla leku Keytruda.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2024, EAU 2025a/EAU 2025b, ESMO 2024, NCCN 2025.1, CUA-GUMOC 2024). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, preferowaną terapią pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego jest skojarzenie pembrolizumabu z enfortumabem wedotyny (P+EV). W przypadku, gdy leczenie P+EV jest niedostępne lub pacjent nie kwalifikuje się do tej terapii, zaleca się zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny (gemcytabina z cisplatyną lub karboplatiną), a następnie wdrożenie terapii podtrzymującej z użyciem awelumabu i niwolumabu. W przypadku braku możliwości zastosowania terapii P+EV ani chemioterapii opartej na związkach platyny, alternatywą terapeutyczną może być leczenie z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne (G-Ba 2025, HAS 2024, PBAC 2024, Medicinrådet 2024) oraz 1 pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2024) rekomendacje refundacyjne. W rekomendacjach podkreśla się znaczącą korzyść wnioskowanej terapii w porównaniu do standardowej chemioterapii. W warunkowo pozytywnej rekomendacji, zalecenia uzależniono od obniżenia ceny enfortumabu wedotyny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). [REDAKTOWANO]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.05.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.706.2025.12.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 89/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny 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 89/2025 z dnia 21 lipca 2025 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w ramach programu lekowego B.141.FM. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.
2. Raport nr OT.423.1.36.2025 „Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 lipca 2025 r.