



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Keytruda (pembrolizumab)
w skojarzeniu z aksytynibem
we wskazaniu:
w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka
nerkowokomórkowego u osób dorosłych z pośrednim
lub niekorzystnym rokowaniem
Analiza weryfikacyjna

Znak sprawy OTAP.423.2.1.2025

Data ukończenia: 22 stycznia 2026 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. 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., 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 z późn. zm.), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych 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. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji 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. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AXI	aksytynib (ang. axitinib)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQR	rozstęp międzykwatylowy (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KK	konsultant krajowy
KW	konsultant wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	niwolumab (ang. nivolumab)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death-1)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)

PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.1.2. Ocena badań	19
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	22
5. Ocena analizy ekonomicznej	25
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	25
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	25
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	25
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	26
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	26
5.2.2. Wyniki analizy progowej	26
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	27
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	27
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	28
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	29
6. Ocena analizy wpływu na budżet	30
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	30
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	30
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	30
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	30
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	30
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	31
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	32
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	32
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	33

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	35
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	36
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	38
10.	Źródła	39

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1906.2025.13.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Grupa limitowa:

- aktualna grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

– 13 039,48 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Polska, 00-867, Warszawa,

ul. Chłodna, 51

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126 we wskazaniu leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Keytruda jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	1 fiolka	13 039,48	13 821,85	14 927,60	14 927,60	bezpłatny	0,00
Z RSS						bezpłatny	0,00

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet (wliczając nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych). Wywodzący się z nerki klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) stanowi 80% przypadków raków nerki (PTOK 2022). W Polsce w 2022 r. odnotowano 5 439 nowych przypadków raka nerki oraz 2 241 zgonów (KRN).

Większość przypadków nowotworu nie jest warunkowana genetycznie – jedynie 2-3% przypadków. Nieznana jest dokładna etiologia sporadycznego zachorowania na raka nerki, jednak RCC częściej obserwuje się w przypadku pacjentów stosujących produkty z nikotyną, otyłych czy też z nadciśnieniem tętniczym.

Większość raków nerki jest wykrywana przy okazji przeprowadzania badań obrazowych z innych powodów. Wystąpienie klasycznej triady objawów Virchowa – krwimocz, ból pleców w okolicy lędźwiowej i guz wyczuwalny przez powłoki brzucha – świadczy o dużym stopniu zaawansowania choroby (PTOK 2022).

Zasadnicze leczenie raka nerki polega na przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego. Rak nerkowokomórkowy nie poddaje się klasycznej chemioterapii. W przypadku przerzutowego RCC w pierwszej linii możliwe jest stosowanie leczenia systemowego: inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR, inhibitory kinazy mTOR, inhibitory punktów kontrolnych lub skojarzenia inhibitorów punktów kontrolnych z inhibitorami kinaz (PTOK 2022).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał terapie niwolumab+kabozantynib (NIV+CAB) oraz niwolumab+ipilimumab (NIV+IPI) jako komparatory. Wybór ten został uznany za zasadny i jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów, przy czym należy zwrócić uwagę, iż dwóch z trzech ekspertów (KK prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz KW dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż) wskazują dodatkowo na przepływ pacjentów z sunitynibu oraz pazopanibu do schematu pembrolizumab+aksytynib (PEM+AXI). Z kolei KW dr n. med. Wiesław Bal wskazał, iż komparatorem dla PEM+AXI będzie również CAB.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 3 ekspertów (KK prof. dr hab. Maciej Krzakowski, KW dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz KW dr n. med. Wiesław Bal) 1 przedstawicielki organizacji pacjenckich (Prezes PARS Elżbieta Kozik). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr Bal wskazuje, iż poprawę sytuacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu można uzyskać poprzez przeniesienie leków z Programu Lekowego do katalogu chemioterapii, co wiązałoby się z lepszym dostępem do leczenia. Ekspert wskazuje, iż ze schematu nie skorzystają pacjenci z przerzutami do kości – najlepszą opcją będzie dla nich CAB lub NIV+CAB.

Prof. dr hab. Krzakowski w swojej opinii pisze, iż najbardziej ze stosowanej interwencji skorzystają pacjenci o niekorzystnym rokowaniu bez przerzutów do mózgu, natomiast nie skorzystają pacjenci w gorszym stanie sprawności.

Prezes Stowarzyszenia Onkologicznego PARS p. Kozik podkreśla jak ważna jest edukacja pacjentów i personelu medycznego w celu wcześniejszego wykrycia nowotworu. Zwracana jest również uwaga na obecnie długi okres oczekiwania na rozpoczęcie leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie PEM+AXI vs NIV+CAB

Wyniki porównania pośredniego PEM+AXI vs NIV+CAB nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego HR=1,04 (95% CI: 0,77; 1,41) oraz przeżycia wolnego od progresji HR=1,21 (95% CI: 0,92; 1,61).

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PEM+AXI, w przypadku mediany okresu obserwacji obejmującej ok. 67 mies. Odnotowano 29% niższe ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do schematu NIV+CAB RR=0,71 (95% CI: 0,52; 0,98). Dodatkowo w przypadku odpowiedzi częściowej oszacowany wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej RR=0,70 (95% CI: 0,49; 1,00), jednak wartość liczbowa wskazywała na niższe ryzyko uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie przez pacjentów stosujących leczenie PEM+AXI w porównaniu do pacjentów stosujących NIV+CAB.

W przypadku ORR, dla krótszego okresu obserwacji oraz odpowiedzi całkowitej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Porównanie PEM+AXI vs NIV+IPI

Wyniki porównania pośredniego PEM+AXI vs NIV+IPI nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego HR=1,12 (95% CI: 0,86; 1,45) oraz przeżycia wolnego od progresji HR=0,93 (95% CI: 0,72; 1,21).

Również w przypadku pozostałych punktów końcowych tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie RR=1,04 (95% CI: 0,79; 1,36) oraz jej składowych tj. odpowiedzi całkowitej RR=0,68 (95% CI: 0,25; 1,86) oraz częściowej 1,15 (95% CI: 0,85; 1,56) dla porównania PEM+AXI vs NIV+IPI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki opracowań wtórnych

Wyniki SURCA nie były spójne pomiędzy uwzględnionymi publikacjami. W przeglądzie Monteiro 2020 PEM+AXI uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo przyniesienia korzyści zarówno w zakresie OS, jak i PFS (powyżej schematu NIV+IPI). Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacji Monteiro 2020 nie uwzględniono schematu NIV+CAB.

W analizie Niewada 2022 schemat PEM+AXI zajął trzecie miejsce zarówno pod względem OS, jak i PFS – za kombinacjami PEM+LEN (pembrolizumab + lenwantynib) oraz NIV+CAB. W przeglądzie Yanagisawa 2024 najwyższe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie PFS i ORR uzyskał schemat PEM+LEN, natomiast PEM+AXI zajmował w obu kategoriach czwarte miejsce, ustępując m.in. terapii NIV+CAB oraz trójkowej kombinacji NIV+CAB+IPI.

W zakresie bezpieczeństwa bezpośrednie dane dotyczące PEM+AXI nie były dostępne, jednak wykazano, że niektóre schematy (np. PEM+LEN, NIVO+IPI+KABO) wiązały się z większym ryzykiem działań niepożądanych, podczas gdy NIVO+IPI miał najlepszy profil tolerancji.

Analiza bezpieczeństwa

Przedstawione wyniki porównania pośredniego dotyczą szerszej grupy pacjentów niż wnioskowana – bez wyszczególnienia subpopulacji o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym. Nie obserwowano IS różnic dla porównania PEM+AXI vs NIV+CAB.

Nie obserwowano IS różnic dla porównania PEM+AXI vs NIV+CAB. Dla porównania PEM+AXI vs NIV+IPI zaobserwowano istotne statystycznie gorsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w tym niemal 30 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia RR=28,50 (95% CI: 11,22; 72,37), oraz ponad 50 krotnie większe ryzyko występowania zespołu erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej RR=54,50 (95% CI: 7,31; 406,50), ponadto obserwowano także istotne różnice w zakresie występowania biegunek RR=2,89 (95% CI: 1,39; 6,02), oraz AE o 3.-5. stopniu nasilenia RR=1,45 (95% CI: 1,25; 1,69).

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszty produktu Keytruda w skojarzeniu z aksytynibem (PEM+AXI) zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnych tj. niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (NIV+CAB) oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, iż stosowanie terapii PEM+AXI w miejsce NIV+CAB jest droższe w wariancie bez RSS – koszt inkrementalny 245 007 PLN – [redacted]. W porównaniu ze schematem NIV+IPI stosowanie wnioskowanej interwencji jest droższe w wariancie bez RSS – koszt inkrementalny 404 105 PLN – [redacted].

Wnioskodawca oszacował wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt jego stosowania w skojarzeniu z aksytynibem nie jest wyższy od kosztu stosowania schematu NIV+CAB oraz NIV+IPI zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Dla porównania z NIV+CAB wartość progowa wyniosła: [redacted]

[redacted] Dla porównania z NIV+IPI wartość ta wyniosła [redacted]

Wartości CUR [PLN/QALY] wyniosły:

- [redacted] dla PEM+AXI (z RSS);
- 839 162,16 dla PEM+AXI (bez RSS);
- 516 784,47 NIV+CAB;
- 307 444,61 NIV+IPI.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, w wariancie z RSS pomiędzy PEM+AXI oraz NIV+CAB wnioskowana terapia była [redacted] w przypadku przyjęcia maksymalnego dziennego dawkowania AXI [redacted] w przypadku redukcji ceny aksytynibu o 95%.

Dla schematu NIV+CAB w wariancie z RSS terapia PEM+AXI była [redacted] przy redukcji ceny AXI o 95%, [redacted] w przypadku zmiany schematu dawkowania AXI (10 mg 2xdobę).

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej terapii z komparatorami jest brak przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. Wnioskodawca wybór CMA motywował brakiem różnic wynikającym z przeprowadzonego porównania pośredniego pomiędzy kluczowymi punktami końcowymi. Brak IS różnic nie oznacza, iż terapie są równorzędne, dodatkowo mając na uwadze różnice w ORR dla długiego okresu obserwacji oraz częstszym występowaniem AEs o 3.-5. stopniu nasilenia. Wnioskodawca w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wskazuje, że odpowiedź całkowita i częściowa, które są składowymi ORR nie wykazały IS różnic, jednak pojawienie się różnic w dłuższym horyzoncie czasowym terapii wprowadza niepewność co do równorzędności terapii.

Należy również wskazać, iż w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla porównania terapii NIV+IPI względem PEM+AXI w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC. W publikacjach przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wyniki analiz wskazują, iż schemat PEM+AXI jest droższy w porównaniu do NIV+IPI oraz w 2 analizach generował mniej QALY. Analizy te wiążą się jednak ze znacznymi ograniczeniami, gdyż dla jednej przyjęto użyteczność stanów zdrowia na podstawie opinii ekspertów, natomiast dla drugiej na czas publikacji nie było dostępnych pełnych danych dotyczących jakości życia dla badania KEYNOTE-426, zatem przyjęto równe wartości użyteczności dla sunitynibu i wnioskowanej interwencji z badania CheckMate 214.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym. Model został wykonany w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Wnioskodawca założył kwalifikację PEM do istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab. W analizie zastosowano podejście konserwatywne w zakresie oszacowań populacji jak i cen komparatorów.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost w wariancie analiz bez RSS w 1. roku o ok. 33 mln PLN, natomiast w 2. roku koszt będzie wynosił ok. 81 mln PLN. W przypadku uwzględnienia RSS, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio [redacted] w 1. i 2. roku analizy.

Analiza scenariuszy minimalnego, podstawowego i maksymalnego wskazuje na całkowicie przeciwstawne wyniki, tj. od oszczędności do kosztów ponoszonych przez publicznego płatnika. Skupiając się tylko na scenariuszach

uwzględniających RSS, inkrementalne koszty będą wynosić odpowiednio [REDACTED]

Jeszcze szerszy przedział możliwych wariantów wydatków publicznego płatnika odnotowano w ramach wszystkich testowanych scenariuszy (n=11) analizy wrażliwości. Oszacowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie z RSS, w 1. roku wyniosą od [REDACTED], natomiast w 2. roku od [REDACTED] do [REDACTED].

Biorąc pod uwagę zidentyfikowany parametr w największym stopniu wpływający na wyniki analizy wpływu na budżet tj.: wielkość stosowanej dawki aksytynibu oraz założenie Wnioskodawcy przyjmowania tej samej dawki leku przez 100% zakwalifikowanej do terapii PEM + AXI populacji pacjentów, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Obliczenia uwzględniają rozkład dawek aksytynibu w populacji pacjentów, zgodnie z opinią Konsultanta krajowego. Zgodnie z oszacowaniami w 1. roku wydatki publicznego płatnika mogą kształtować się na poziomie [REDACTED] natomiast w 2. roku na poziomie [REDACTED]. Obliczenia uwzględniają RSS.

Ograniczenia jakie posiada analiza wpływu na budżet to:

- dynamiczna sytuacja w zakresie ustalania równowagi rynkowej dotyczącej odsetka kwalifikowanych pacjentów do leczenia dostępnymi terapiami lekowymi w I linii leczenia w programie lekowym. B.10. Powyższe wynika z jednej strony z przesuwania terapii do katalogu chemioterapii, a z drugiej strony rozszerzania dostępnych dla pacjentów opcji leczenia bardziej skutecznymi terapiami.
- niepewność w zakresie erozji cenowej aksytynibu. Wydaje się, że założenie porównywalnego poziomu erozji ceny aksytynibu do erozji sunitynibu jest optymistyczne. Sunitynib jest zarejestrowany w 3 wskazaniach onkologicznych (aksytynib: jedno zarejestrowane wskazanie onkologiczne) oraz większa liczba produktów generycznych była zarejestrowana i dostępna w obrocie.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC;
- niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w zaawansowanym stadium.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Wojewódzki dr Bal zwraca uwagę, iż w kryteriach kwalifikacji należy dodać uwagę dotyczącą możliwości stosowania PEM u chorych leczonych wcześniej terapią uzupełniającą PEM o ile od jej zakończenia upłynęło 12 miesięcy. W części dotyczącej dawkowania należy zawrzeć informację mówiącą o możliwości redukcji dawki zgodnie z ChPL lub praktyką kliniczną. Dla części mówiącej o monitorowaniu skuteczności leczenia ekspert wskazuje, iż należy wykreślić zapis „w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu” w części: badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu”).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- NICE 2020 – rekomendacja negatywna. Wyniki badania klinicznego wskazują na niepewność w zakresie korzyści w okresie długoterminowym. Produkt przekracza próg opłacalności koszt/QALY uznany przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
- G-BA 2020, IGWiG 2020 – rekomendacja pozytywna. Ocena przeprowadzona na podstawie badania klinicznego III fazy KEYNOTE-426. Wskazano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Pomimo zwiększonej częstości występowania niektórych działań niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń i przerw leczenia, w porównaniu z sunitynibem uznano, iż korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
- HAS 2020 - rekomendacja pozytywna. Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem zapewnia umiarkowaną wartość dodaną kliniczną (CAV III) w porównaniu do sunitynibu. Korzyści kliniczne uzasadniają stosowanie w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym RCC o jasnokomórkowej histologii lub z komponentą jasnokomórkową z umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem.
- CADTH 2020 - rekomendacja pozytywna warunkowo. Refundacja uzależniona od poprawy opłacalności terapii oraz uwzględnienia jej wpływu na budżet płatnika publicznego.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Droga podania	wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące receptor PD-1 i blokujące jego interakcję z PD-L1 i PD-L2; zahamowanie tego wiązania wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji do programu lekowego: 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>, <i>pazopanibu</i>, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w Obli przypadku <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i>, c) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego - w przypadku <i>aksytynibu</i> z <i>pembrolizumabem</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki – w przypadku <i>pazopanibu</i> możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin; 4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100; 5) ukończony 18. rok życia; 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego; 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST); 8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: aksytynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem 14) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 15) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego; 16) brak wcześniejszego leczenia <i>aksytynibem</i> w monoterapii; 17) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 18) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 19) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia: 17 lipca 2015 r. ostatnie przedłużenie: 24 marca 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Czerniak – monoterapia w zaawansowanym stadium choroby oraz leczenie adjuwantowe; • Niedrobnokomórkowy rak płuca – schematy: neo/adjuwant, I linia w mono (PD-L1-zależnie) oraz w skojarzeniu z chemioterapią; • Złośliwy międzybłonniak opłucnej – z pemetrekselem i pochodnymi platyny (I linia); • Klasyczny chłoniak Hodgkina – monoterapia (dorośli, dzieci ≥ 3 r.ż. w określonych stanach klinicznych); • Rak urotelialny – z enfortumabem wedotyny (I linia), monoterapia w wybranych stanach klinicznych; • HNSCC – monoterapia lub z chemioterapią w I linii (przy kryteriach PD-L1), oraz mono w nawrocie/przerzutach (PD-L1-zależne); • Rak nerkowokomórkowy (RCC) – w skojarzeniu z aksytynibem (I linia u dorosłych), w skojarzeniu z lenwatynibem (I linia), oraz adjuwantowo u dorosłych z $\uparrow$ ryzykiem nawrotu; • MSI-H/dMMR – rak jelita grubego (I linia i po wcześniejszej terapii) oraz inne MSI-H/dMMR (w określonych stanach klinicznych); • Rak przełyk – z chemioterapią (I linia, przy PD-L1-zależnych kryteriach); • TNBC – leczenie neo-/adjuwantowe oraz w zaawansowanym stanie (kryteria PD-L1-zależne); • Rak endometrium – z karboplatiną/paklitakselem (I rzut choroby pierwotnie zaawansowanej/nawrotowej) oraz z lenwatynibem po progresji po schematach pochodnych platyny; • Rak szyjki macicy – z chemioradioterapią (stopień III–IVA) oraz z chemioterapią $\pm$ bewacyzumab (kryteria PD-L1-zależne); • Rak dróg żółciowych – z gemcytabiną i cisplatyną (I linia); • HER2-dodatnim i HER2-ujemnym gruczolakoraku żołądka (GEJ) – w skojarzeniu z trastuzumabem, z chemioterapią (w obu przypadkach przy z ekspresją PD-L1).
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Keytruda, Program lekowy B.10.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- National Cancer Institute (NCI) <https://www.cancer.gov/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.01.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 19.04.2019 r. (EMA - 25.07.2019 r.; FDA - 19.04.2019 r.).

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się do możliwości stosowania skojarzenia PEM+AXI u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym (ccRCC) z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. Jedynie wytyczne NCI wskazują na stosowanie ocenianego skojarzenia w RCC IV stopnia, bez wyszczególnienia stopnia rokowania.

We wszystkich odnalezionych wytycznych jako alternatywę dla skojarzenia PEM+AXI:

- NIV+CAB, NIV+IPI, PEM+lenwatynib (LEN).

Pozostałe alternatywy, które zostały wymienione w wytycznych:

- kabozantynib (EAU - jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub tolerować inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego; NCCN, PTOK, NCI),
- aksytynib+awelumab (NCCN; PTOK, NCI),

- pazopanib (EAU - jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub tolerować inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego; ESMO – wskazano go jako opcję dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych; NCCN),
- sunitynib (EAU - jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub tolerować inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego; ESMO – wskazano go jako opcję dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych; NCCN, NCI).

Leczenia alternatywne dla ocenianego skojarzenia pembrolizumab+aksytynib wymienione w pojedynczych wytycznych:

- aksytynib (NCCN – wskazano go, jako użyteczny w niektórych sytuacjach),
- aksytynib+toripalimab (ESMO – wskazano, że jest opcją niezarejestrowaną),
- tiwozanib (ESMO – wskazano go jako opcję dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych)
- temsytolimus (PTOK – tylko dla pacjentów niekorzystnym rokowaniem),
- interferon alfa (NCI),
- interleukina-2 (NCI),
- paliatywna radioterapia z pól zewnętrznych (NCI).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2026 (USA) <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>	Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki. I linia leczenia (w przypadku jasnomórkowego RCC [ang. renal cell carcinoma] o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC [International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium]): <u>Preferowane schematy:</u> • aksytynib + pembrolizumab [1]; • kabozantynib + niwolumab [1]; • ipilimumab + niwolumab [1]; • lenwatynib + pembrolizumab [1]; • kabozantynib. <u>Pozostałe rekomendowane schematy:</u> • aksytynib + awelumab; • pazopanib; • sunitynib. <u>Schematy użyteczne w niektórych sytuacjach:</u> • aksytynib. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN; 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.
EAU 2025 (Europa) <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>	Wytyczne dotyczące leczenia RCC. <u>W I linii leczenia pacjentów z jasnomórkowym, przerzutowym RCC z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg IMDC</u> • zaoferuj: ✓ niwolumab + ipilimumab (1B); ✓ pembrolizumab + aksytynib (1B); ✓ pembrolizumab + lenwatynib (1B); ✓ niwolumab + kabozantynib (1B) [rekomendacja silna]; • jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać lub tolerować inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego: ✓ kabozantynib (2A); ✓ sunitynib (1B); ✓ pazopanib (1B) [rekomendacja silna]. <u>Poziom dowodów naukowych:</u> 1A – na podstawie metaanalizy badań randomizowanych 1B – na podstawie co najmniej jednego randomizowanego badania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2A – na podstawie dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji lub analizy podgrup w randomizowanym kontrolowanym badaniu 2B – na podstawie co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego 3 – na podstawie dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacyjne i opisy przypadków 4 – na podstawie raportów lub opinii ekspertów lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów
NCI 2025 (USA) <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. <u>Opcje leczenia I linii dla pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym IV stopnia:</u> • ipilimumab + niwolumab; • pembrolizumab + aksytynib; • pembrolizumab + lenwatynib; • niwolumab + kabozantynib; • kabozantynib (dla pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem); • awelumab + aksytynib; • sunitynib; • interferon alfa; • interleukina-2; • paliatywna radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT, external beam radiation therapy). <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: brak informacji.</i>
ESMO 2024 (Europa) <i>Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego.</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz obserwacji pacjentów z RCC. <u>W I linii leczenia zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego RCC, u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, rekomenduje się:</u> • lenwatynib + pembrolizumab [I, A]; • aksytynib + pembrolizumab [I, A]; • kabozantynib + niwolumab [I, A]; • ipilimumab + niwolumab [I, A]. <u>W I linii leczenia zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego RCC, u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem, opcją jest również:</u> • aksytynib + toripalimab [I, C; nie zatwierdzone przez EMA lub FDA]. <u>Alternatywna terapia I linii zaawansowanego i przerzutowego RCC, u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem:</u> • dla pacjentów, którzy nie mogą otrzymać terapii I rzutu ukierunkowanej na PD-1: ✓ kabozantynib [II, A]; • dla pacjentów, którzy nie mogą skorzystać z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych: ✓ sunitynib [I, A]; ✓ pazopanib [I, A]; ✓ tiwozanib [II, B]. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>I – dowody oparte na co najmniej jednym, dużym, dobrze zaprojektowanym, randomizowanym badaniu klinicznym lub metaanalizie dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych</i> <i>II – dowody oparte na małych badaniach randomizowanych lub na dużych badaniach randomizowanych niższą jakością metodologiczną lub na metaanalizie takich badań</i> <i>III – dowody oparte na prospektywnych badaniach kohortowych</i> <i>IV – dowody oparte na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych</i> <i>V – dowody oparte na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach przypadku, opiniach ekspertów</i> <i>Poziom rekomendacji:</i> <i>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie rekomendowane</i> <i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowane.</i> <i>C – dowody na skuteczność są niewystarczające lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać nad niekorzystnymi konsekwencjami (np. zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowane.</i> <i>D – umiarkowane dowody na brak skuteczności lub na niekorzystny wynik stosowania, generalnie nierekomendowane</i> <i>E – silne dowody na brak skuteczności lub na niekorzystny wynik stosowania, nigdy nierekomendowane</i>
PTOK 2022 (Polska) <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym. <u>Leczenie I linii chorych na jasnokomórkowego RCC z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym:</u> • kabozantynib [I, B]; • ipilimumab + niwolumab [I, A]; • pembrolizumab + aksytynib [I, A]; • niwolumab + kabozantynib [I, A];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>	• lenwatinib + pembrolizumab [I, A]; • aksytynib + awelumab [I, B]; • temsylolimus [I, C] – tylko w przypadkach pacjentów z rokowaniem niekorzystnym. <i>Poziom dowodów naukowych:</i> <i>I - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i> <i>III - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A - wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</i> <i>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</i> <i>C - wskazania określone indywidualnie.</i>

Skróty: RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma), IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
niwolumab + kabozantynib (NIV+CAB)	TAK	Terapia refundowana w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC. Zgodnie z wytycznymi rekomendowany jako jedna z preferowanych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. Ponadto należy zwrócić uwagę na zbliżony mechanizm działania niwolumabu skojarzonego z kabozantynibem w porównaniu do pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem.	Wybór zasadny.
nowolumab + ipilimumab (NIV+IPI)	TAK	Terapia refundowana w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC. Zgodnie z wytycznymi rekomendowany jako jedna z preferowanych opcji terapeutycznych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem.	Wybór zasadny.

Wszyscy ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, iż technologiami alternatywnymi dla PEM+AXI będą NIV+CAB oraz NIV+IPI. Zarówno Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski oraz Konsultantka Wojewódzka dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazują dodatkowo, iż wnioskowana interwencja przejmie udział od sunitynibu oraz pazopanibu (obie substancje nie są obecnie refundowane w ramach PL B.10.). Z kolei KW dr n. med. Wiesław Bał wskazał, iż komparatorem będzie również CAB.

Mając na uwadze dostępne w refundacji technologie oraz wytyczne kliniczne w ramach, których terapie skojarzone wskazywane są jako leczenie z wyboru, wybór wnioskodawcy w zakresie technologii alternatywnych został uznany za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg IMDC.

Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, którzy nie byli wcześniej poddani terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby, z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg IMDC. Jeżeli nie zostaną odnalezione dane dotyczące populacji wnioskowanej wówczas do analizy zostaną włączone dane dla szerszej populacji.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Pembrolizumab skojarzony z aksytynibem.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	Niwolumab skojarzony z kabozantynibem; Niwolumab skojarzony z ipilimumabem; Sunitynib.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite; Przeżycie wolne od progresji; Odpowiedź na leczenie; Jakość życia; Bezpieczeństwo.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag.
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych; Badania kliniczne bez randomizacji; Badania jednoramienne; Badania dotyczące efektywności praktycznej (obserwacyjne, rejestry pacjentów) przeprowadzone na terenie Europy oraz USA, obejmujące w zakresie oceny skuteczności wyniki dla subpopulacji z rakiem nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC; Przeglądy systematyczne obejmujące wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (w zakresie skuteczności), w których przedstawiano porównanie analizowanej terapii z komparatorami tj. co najmniej z jednym z nich tj. NIVO+KABO lub NIVO+IPI, z syntezą ilościową wyników.	Prace przeglądowe i pogładowe, opisy przypadków, opisy serii przypadków, przeglądy niesystematyczne.	Wątpliwości budzi ograniczenie badań włączenia badań efektywności praktycznej (obserwacyjne, rejestry pacjentów) wyłącznie do Europy oraz USA (m.in. pominięcie Kanady oraz Australii).
Inne kryteria	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia. Publikacje w języku angielskim i polskim.	Raporty badań klinicznych, listy do redakcji. Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów (niwolumab + kabozantynib i niwolumab + ipilimumab) przeprowadzono odrębnie.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją:

- KEYNOTE-426 badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z aksytynibem z monoterapią sunitynibem, obejmujące pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym;
- CheckMate 9ER badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niwolumabem skojarzonym z kabozantynibem u pacjentów z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym (stopień IV) rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, którzy nie byli wcześniej poddani terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby;
- CheckMate 214 badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem u pacjentów z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym (stopień IV) rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, którzy nie byli wcześniej poddani terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby.

Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania pierwotne: Elaidi 2020, Monteiro 2020, Niewada 2022, Ossato 2023 i Yanagisawa 2024. Wszystkie zakwalifikowane przeglądy systematyczne obejmowały wyniki dla subpopulacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (RCC) o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według klasyfikacji IMDC.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-426 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme LLC, f Merck & Co., Inc.	Typ badania: faza III, randomizowane (1:1), niezaślepienie, wieloośrodkowe (124 ośrodków, 16 krajów). Data odcięcia 24.04.2018 (1. analiza pośrednia): mediana obserwacji: 12,8 mies. (zakres: 0,1; 22,0) Data odcięcia 06.01.2020 (2. analiza pośrednia): mediana obserwacji: 30,6 mies. (zakres: 23,4; 38,4) Data odcięcia 12.01.2021 (finalna analiza): mediana 43 mies. (zakres: 36; 51) Przedłużony okres obserwacji: mediana 67,2 mies. Nie wskazano typu hipotezy.	Grupa PEM + AXI (N=432): PEM 200 co 3 tyg. + AXI 5 mg 2x dziennie. Pacjenci z pośrednim rokowaniem N=188 Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem N=61 Grupa SUN (N=256): Sunitinib 50 mg p.o. 4 tyg. ON / 2 tyg. OFF (cykl 6-tygodniowy). Pacjenci z pośrednim rokowaniem N=188 Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem N=68	Kryteria włączenia: • wiek powyżej 18 roku życia; • histopatologicznie potwierdzony rak nerki (RCC) z komponentą jasnokomórkową, z cechami sarkomatoidalnymi lub bez; • miejscowo zaawansowana lub przerzutowa choroba (tj. rak nerki w stopniu IV według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer) lub nawrót choroby, • obecność zmian mierzalnych według kryteriów RECIST 1.1, ocenianych przez badacza lub radiologa w ośrodku. Zmiany zlokalizowane w obszarze wcześniej napromienianym są uznawane za mierzalne, jeśli wykazano w nich progresję; • brak wcześniejszego otrzymywania terapii ogólnoustrojowej z powodu zaawansowanego raka nerki; • dostarczenie archiwalnego materiału nowotworowego lub nowo pobranego z biopsji wycinającej lub rdzeniowej zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana; • stan sprawności według Karnofsky'ego (KPS)	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), oceniane zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1, na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. Blinded independent central review). Pozostałe (wybrane): • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. objective response rate), zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, ocenianych według BICR, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response), • wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate), • bezpieczeństwo.

			≥70%, oceniony w ciągu 10 dni przed randomizacją;	
CheckMate 9ER <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb (BMS), Ono Pharmaceutical Company Ltd, Exelixis, Ipsen Pharma, Takeda Pharmaceutical	Typ badania: faza III, randomizowane (1:1), niezaślepienie, wieloośrodkowe (125 ośrodków, 18 krajów). Mediana czasu obserwacji dla OS wynosiła 44 mies. Nie wskazano typu hipotezy.	Grupa NIV + CAB (N=249): NIV 240 mg i.v. co 2 tyg. + CAB 0 mg p.o. codziennie. Pacjenci z pośrednim rokowaniem N=188 Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem N=61 Grupa SUN (N=256): Sunitinib 50 mg p.o. 4 tyg. ON / 2 tyg. OFF (cykl 6-tygodniowy). Pacjenci z pośrednim rokowaniem N=188 Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem N=68	Kryteria włączenia: • dorośli, • histologicznie potwierdzony zaawansowany / przerzutowy RCC z komponentą jasnomórkową, • wcześniej nieleczeni systemowo, • choroba mierzalna wg RECIST 1.1, • dowolna kategoria ryzyka IMDC.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • PFS wg BICR (RECIST 1.1). Pozostałe (wybrane): • OS, • ORR wg BICR, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania odpowiedzi (DoR), • bezpieczeństwo i tolerancja.
CheckMate 214 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb (BMS), Ono Pharmaceutical Company Ltd,	Typ badania: faza III, randomizowane (1:1), niezaślepienie, wieloośrodkowe (175 ośrodków, 28 krajów, w tym Polska). Badanie prowadzono do czasu wykazania wyższości NIV+IPI nad SUN w ramach populacji ITT. Mediana czasu obserwacji dla OS wynosiła 44 mies. Nie wskazano typu hipotezy.	Grupa NIV + IPI (N=425): NIV 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg co 3 tygodnie × 4 dawki, następnie NIV 3 mg/kg co 2 tygodnie. Grupa SUN (N=422): Sunitinib 50 mg p.o. 4 tyg. ON / 2 tyg. OFF (cykl 6-tygodniowy).	Kryteria włączenia: • dorośli, • potwierdzony zaawansowany / przerzutowy RCC z komponentą jasnomórkową, • wcześniej nieleczeni systemowo, • choroba mierzalna wg RECIST 1.1, • dowolna kategoria ryzyka IMDC.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: W ramach populacji o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. • OS, • PFS, • ORR, • Bezpieczeństwo.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.2.1. oraz 8.13.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Risk of Bias 1 (RoB 1), co stanowi ograniczenie w ocenie jakości badań przez wnioskodawcę. Wszystkie badania zostały ocenione jako badania o nieznanym ryzyku błędu systematycznego. Główne zastrzeżenia dotyczyły braku zaślepienia badaczy i pacjentów, przy czym mając na uwadze obiektywność ocenianych punktów końcowych, m. in. OS i PFS, nie stanowi to znacznego ograniczenia.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdział 5.):

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie PEM+AXI z NIV+CAB i NIV+IPI w populacji pacjentów określonej w PICO. W celu przeprowadzenia porównania skuteczności PEM+AXI z NIV+CAB i NIV+IPI w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną tj. z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym (stopień IV, zgodnie z klasyfikacją *American Joint Commission on Cancer*) rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnomórkowego z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem wg IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*), którzy nie byli wcześniej poddani terapii systemowej z powodu zaawansowanej choroby, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (1997). Wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla całej populacji badań PEM+AXI, NIV+CAB i NIV+IPI tj. dla pacjentów niezależnie od grupy ryzyka wg IMDC. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na chęć wiarygodniejszej oceny profilu bezpieczeństwa pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Porównanie bezpieczeństwa PEM+AXI z NIV+CAB i NIV+IPI w populacji pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, niezależnie od grupy ryzyka wg IMDC, przeprowadzono także metodą Buchera (Bucher 1997).

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg IMDC.

Ekstrahowano zatem dane dotyczące wyłącznie wnioskowanej populacji chorych, co w zakresie niektórych punktów końcowych skutkowało ograniczoną liczbą danych (w badaniu KEYNOTE-426 dla mediany 30,6 mies. i 43 mies. obserwacji podano jedynie odsetki pacjentów zaokrąglone do liczb całkowitych, u których odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie, co nie pozwoliło na wyznaczenie jednoznacznej liczby pacjentów doświadczających ORR). W większości przypadków na podstawie odsetków pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (ORR) udało się jednak wyznaczyć liczbę pacjentów doświadczających ORR, a często również liczbę pacjentów z całkowitą (CR) i częściową (PR) odpowiedzią na leczenie.

Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących charakterystyki wyjściowej omawianej subpopulacji chorych, która umożliwiłaby porównanie cech pacjentów z grup badanych tj. subpopulacji z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem wg IMDC. Zarówno w przypadku badania PEM+AXI (KEYNOTE-426) jak i badania komparatora NIV+CAB (CheckMate 9ER) charakterystykę populacji przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT. Wyjątek stanowiło badanie komparatora NIV+IPI (CheckMate 214), w ramach którego opisano charakterystykę dwóch populacji: populacji ITT oraz populacji z pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem według klasyfikacji IMDC.

Kolejnym ograniczeniem analizy może być stosunkowo szeroki zakres mediany obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do analizy. Dane z badania wnioskowanego pembrolizumabu skojarzonego z aksytynibem KEYNOTE-426 dostępne były dla mediany okresu obserwacji wynoszącej: 12,8 mies., 30,6 mies., 43 mies. i 67,2 mies. W badaniach komparatorów dostępne są dla median w zakresie od 18,1 do 67,6 mies. i od 25,2 do 99,1 mies., odpowiednio w badaniu CheckMate 9ER i CheckMate 214. W zakresie wykonanych porównań pośrednich dopasowywano dane dla median obserwacji z badania KEYNOTE-426, by te z badań komparatorów były do nich jak najbardziej zbliżone.

Zidentyfikowano także pewne różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań KEYNOTE-426, CheckMate 9ER i CheckMate 214 tj. w zakresie odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 (pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ stanowili od 24,0% w badaniu CheckMate 214 do 74,5% w badaniu CheckMate 9ER), występowania cech sarkomatoidalnych (cechy sarkomatoidalne, które są związane z gorszym rokowaniem, występowały u około 18,2% i 11,9% pacjentów odpowiednio z badania KEYNOTE-426 i CheckMate 9ER; brak danych odnośnie cech sarkomatoidalnych w przypadku badania CheckMate 214) oraz różnych okresów obserwacji badania KEYNOTE-426, CheckMate 9ER i CheckMate 214. Pomimo zidentyfikowanych różnic badania KEYNOTE-426, CheckMate 9ER i CheckMate 214 były podobne pod względem konstrukcji i obejmowały podobne populacje pacjentów. Główne kryteria włączenia badań były zbieżne i pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję – sunitynib.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji o rokowaniu pośrednim lub niekorzystnym wg IMDC, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od rokowania. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych.

Do analizy klinicznej włączono także 5 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z aksytynibem (PEM+AXI) w leczeniu raka nerkowokomórkowego (RCC) o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC w porównaniu z komparatorami tj. niwolumabem skojarzonym z kabozantynibem (NIV+CAB) i niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem (NIV+IPI). Jakość każdego z włączonych badań wtórnych oceniono na krytycznie niską w skali AMSTAR 2.

Ograniczenia wg. analityków Agencji:

Nie odnaleziono.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia wg. analityków Agencji:

W ramach porównań pośrednich nie uwzględniono jakości życia.

Wyniki przeprowadzonego porównania oraz uwzględnionych opracowań wtórnych nie są w pełni spójne. Tym samym należy z ostrożnością wnioskować na temat skuteczności ocenianej technologii względem komparatorów. Pomimo braku wykazania istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy PEM i AXI a NIV+CAB oraz NIV+IPI należy mieć na uwadze istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PEM+AXI w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także jej składowej – odpowiedzi częściowej, gdzie wynik był na granicy istotności.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z rankingami SURCA w ramach włączonych przeglądów systematycznych schemat PEM+AXI znajdował się w rankingu niżej od schematu NIV+CAB.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy. Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentów z nowotworem o rokowaniu pośrednim lub niekorzystnym wg IMDC, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

Porównanie PEM+AXI vs NIV+CAB

Wyniki porównania pośredniego PEM+AXI vs NIV+CAB nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zarówno dla krótszego jak i dłuższego okresu obserwacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie PEM+AXI vs NIV+CAB, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego (vs SUN), HR				HR (95% CI)
	PEM+AXI	Mediana obserwacji (zakres)	NIV+CAB	Mediana obserwacji (zakres)	
OS	0,64 (0,52; 0,80)	43 mies. (36; 51)	0,65 (0,51; 0,83)	44,0 mies. (36,5; 56,5)	0,98 (0,71; 1,36)
	0,76 (0,62; 0,93)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	0,73 (0,58; 0,91)	55,6 mies. (48,2; NR)	1,04 (0,77; 1,41)
PFS	0,67 (0,55; 0,81)	43 mies. (36; 51)	0,56 (0,46; 0,69)	44,0 mies. (36,5; 56,5)	1,20 (0,90; 1,58)
	0,68 (0,56; 0,82)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	0,56 (0,45; 0,68)	55,6 mies. (48,2; NR)	1,21 (0,92; 1,61)

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PEM+AXI, w przypadku mediany okresu obserwacji obejmującej ok. 67 mies. Odnotowano 29% niższe ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi w porównaniu do schematu NIV+CAB.

Dodatkowo w przypadku odpowiedzi częściowej oszacowany wyniki znajdował się na granicy istotności statystycznej, jednak wartość liczbowa wskazywała na niższe ryzyko uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie przez pacjentów stosujących leczenie PEM+AXI w porównaniu do pacjentów stosujących NIV+CAB.

W przypadku ORR, dla krótszego okresu obserwacji oraz odpowiedzi całkowitej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie PEM+AXI vs NIV+CAB, odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego (vs SUN), RR				RR (95% CI)
	PEM+AXI	Mediana obserwacji (zakres)	NIV+CAB	Mediana obserwacji (zakres)	
ORR	1,89 (1,54; 2,31)	12,8 mies. (0,1; 22,0)	2,27 (1,76; 2,92)	18,1 mies. (10,6; 30,6)	0,83 (0,60; 1,15)
	1,63 (1,35; 1,96)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	2,28 (1,77; 2,94)	67,6 mies. (60,2; 80,2)	0,71 (0,52; 0,98)
CR	3,60 (1,75; 7,42)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	3,39 (1,71; 6,73)	67,6 mies. (60,2; 80,2)	1,06 (0,39; 2,87)
PR	1,44 (1,17; 1,77)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	2,06 (1,53; 2,76)	67,6 mies. (60,2; 80,2)	0,70 (0,49; 1,00)

Porównanie PEM+AXI vs NIV+IPI

Wyniki porównania pośredniego PEM+AXI vs NIV+IPI nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zarówno dla krótszego jak i dłuższego okresu obserwacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie PEM+AXI vs NIV+IPI, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby.

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego (vs SUN), HR				HR (95% CI)
	PEM+AXI	Mediana obserwacji (zakres)	NIV+IPI	Mediana obserwacji (zakres)	
OS	0,63 (0,50; 0,81)	30,6 mies. (23,4; 38,4)	0,66 (0,54; 0,80)	32,4 mies. (IQR: 13,4; 36,3)	0,95 (0,70; 1,30)
	0,76 (0,62; 0,93)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	0,68 (0,58; 0,81)	67,7 mies. (bd)	1,12 (0,86; 1,45)
PFS	0,69 (0,56; 0,84)	30,6 mies. (23,4; 38,4)	0,77 (0,65; 0,90)	44,0 mies. (36,5; 56,5)	0,90 (0,69; 1,16)
	0,68 (0,56; 0,82)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	0,73 (0,61; 0,87)	67,7 mies. (bd)	0,93 (0,72; 1,21)

Również w przypadku pozostałych punktów końcowych tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz jej składowych tj. odpowiedzi całkowitej oraz częściowej dla porównania PEM+AXI vs NIV+IPI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie PEM+AXI vs NIV+IPI, odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego (vs SUN), RR				RR (95% CI)
	PEM+AXI	Mediana obserwacji (zakres)	NIV+IPI	Mediana obserwacji (zakres)	
ORR	1,63 (1,35; 1,96)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	1,57 (1,30; 1,91)	67,7 mies. (bd)	1,04 (0,79; 1,36)
CR	3,60 (1,75; 7,42)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	5,30 (2,63; 10,65)	67,7 mies. (bd)	0,68 (0,25; 1,86)
PR	1,44 (1,17; 1,77)	67,2 mies. (60,0; 75,0)	1,25 (1,00; 1,56)	67,7 mies. (bd)	1,15 (0,85; 1,56)

Wyniki opracowań wtórnych

Poza wynikami porównania pośredniego wnioskodawca do AKL włączył także 5 opracowań wtórnych: Elaidi 2020, Monteiro 2020, Niewada 2022, Ossato 2023 i Yanagisawa 2024. Wszystkie przeglądy zawierały wyniki z badań przedstawionych w niniejszej AWA (KEYNOTE-426, CheckMate 9ER, CheckMate 214), do przeglądów nie włączono innych publikacji w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji lub komparatorów z wyjątkiem publikacji Yanagisawa 2024, do której włączono badanie COSMIC-313, w którym oceniano także skojarzenie NIV+IPI.

W publikacji Elaidi 2020 ranking SURCA uwzględniał także pacjentów z korzystnym rokowaniem, natomiast w publikacji Ossato 2023 nie przedstawiono takiego rankingu.

Wyniki SURCA nie były spójne pomiędzy uwzględnionymi publikacjami. W przeglądzie Monteiro 2020 PEM+AXI uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo przyniesienia korzyści zarówno w zakresie OS, jak i PFS (powyżej schematu NIV+IPI). Należy mieć jednak na uwadze, iż w publikacji Monteiro 2020 nie uwzględniono schematu NIV+CAB.

W analizie Niewada 2022 schemat PEM+AXI zajął trzecie miejsce zarówno pod względem OS, jak i PFS – za kombinacjami PEM+LEN (pembrolizumab + lenwantynib) oraz NIV+CAB. W przeglądzie Yanagisawa 2024 najwyższe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie PFS i ORR uzyskał schemat PEM+LEN, natomiast PEM+AXI zajmował w obu kategoriach czwarte miejsce, ustępując m.in. terapii NIV+CAB oraz trójkowej kombinacji NIV+CAB+IPI.

W zakresie bezpieczeństwa bezpośrednio dane dotyczące PEM+AXI nie były dostępne, jednak wykazano, że niektóre schematy (np. PEM+LEN, NIV+IPI+CAB) wiązały się z większym ryzykiem działań niepożądanych, podczas gdy NIV+IPI miał najlepszy profil tolerancji.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa porównania pośredniego PEM+AXI vs NIV+CAB oraz NIV+IPI. Należy zwrócić uwagę, iż przedstawione dane dotyczyły szerszą grupę pacjentów – populacja *as treated* (populacja pacjentów, którzy przyjęli wskazaną interwencję), bez wyszczególnienia pacjentów z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym. W analizie uwzględniono punkty końcowe: AEs związane z leczeniem 3.-5. stopnia nasilenia (jedynie te, dla których obserwowano IS różnice w porównaniu do terapii sunitynibem), ciężkie AEs, AEs prowadzące do zakończenia leczenia i AEs prowadzące do zgonu, które uznano za związane z leczeniem.

PEM+AXI vs NIV+CAB oraz PEM+AXI vs NIV+IPI

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa – wybrane zdarzenia niepożądane (AE) (PEM+AXI – Plimack 2023, NIV+CAB – Powles 2024, NIV+IPI – Motzer 2020).

Kategoria AEs	PEM+AXI vs NIV+CAB RR (95% CI)	PEM+AXI vs NIV+IPI RR (95% CI)
AEs związane z leczeniem 3.-5. stopnia nasilenia		
jakikolwiek AEs	0,88 (0,75; 1,02)	1,45 (1,25; 1,69)
biegunka	1,38 (0,63; 3,03)	2,89 (1,39; 6,02)
zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	1,07 (0,31; 3,65)	-
zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	1,01 (0,22; 4,56)	-

Kategoria AEs	PEM+AXI vs NIV+CAB RR (95% CI)	PEM+AXI vs NIV+IPI RR (95% CI)
niedokrwistość	0,33 (0,03; 3,44)	0,38 (0,05; 3,16)
trombocytopenia	0,33 (0,01; 11,44)	1,00 (0,02; 63,18)
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	-	54,50 (7,31; 406,50)
nadciśnienie	-	28,50 (11,22; 72,37)
zapalenie błony śluzowej	-	8,14 (0,82; 80,62)
zapalenie jamy ustnej	-	18,33 (0,90; 375,19)
wysypka	-	0,11 (0,00; 4,39)
zmęczenie	-	1,16 (0,50; 2,66)
ciężkie AEs		
jakiegokolwiek AEs	1,16 (0,91; 1,49)	0,92 (0,74; 1,15)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia		
jakiegokolwiek AEs	0,99 (0,61; 1,61)	1,49 (0,98; 2,27)
AEs prowadzące do zgonu, związane z leczeniem		
jakiegokolwiek AEs	1,14 (0,08; 16,03)	0,29 (0,05; 1,60)

Nie obserwowano IS różnic dla porównania PEM+AXI vs NIV+CAB. Dla porównania PEM+AXI vs NIV+IPI zaobserwowano istotnie statystycznie gorsze wyniki dla wnioskowanej interwencji w tym niemal 30 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nadciśnienia oraz ponad 50 krotnie większe ryzyko występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, ponadto obserwowano także istotne różnice w zakresie występowania biegunk, oraz AEs o 3.-5. stopniu nasilenia.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane pacjentów leczonych PEM+AXI lub PEM+LEN (bardzo często $\geq 1/10$)

- infekcje dróg moczowych, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, bóle kończyn, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Informacje pochodzące z baz dotyczących zdarzeń i działań niepożądanych

Odnaleziono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu dostępnych w bazie FAERS. Łącznie zgłoszono 87 274 AEs, 76 251 AEs było poważnych, a z tego 16 132 dotyczyło zgonu. Najczęściej występujące AEs odnotowane w systemie FAERS (lata 2008-2025 r.):

- progresja nowotworu złośliwego (12,04%);
- zgon (5,66%);
- biegunka (5,13%);
- zmęczenie (4,50%);
- stosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (4,5%).

W bazie znajdują się również informacje nt. potencjalnego związku pembrolizumabu z:

- toksycznością dotyczącą oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki;
- zespołem burzy cytokinowej;
- gruźlicą;
- sklerodermą;
- twardniejącym zapaleniem dróg żółciowych;
- martwiczym zapaleniu powięzi;
- zespołem rozpadu guza rogówką kolczystokomórkowym.

Uzyskano również dane z bazy VigiAccess: na dzień 16.01.2026 r. zgłoszono 103 978 zdarzeń. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pembrolizumabu:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13%);
- urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą (9%);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8%);
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (8%);
- zaburzenia układu oddechowego (7%);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (6%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Koszty produktu Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem (PEM+AXI) zostały zestawione z kosztami terapii alternatywnych tj. niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem (NIV+CAB) oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg IMDC, w ramach programu lekowego B.10. Lek będzie stosowany w pierwszej linii leczenia.

Wnioskowany lek aktualnie jest dostępny w monoterapii w ramach leczenia adjuwantowego u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy lub u chorych w stadium M1 bez objawów choroby.

Perspektywa

Uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

Przeprowadzono kalkulację i porównanie różnic kosztów stosowania terapii wnioskowanej oraz terapii alternatywnych. Koszt stosowanych interwencji został oszacowany na podstawie rocznego zapotrzebowania na substancje na podstawie ChPL. Ze względu na przyjętą metodykę nie uwzględniano zmian stanów zdrowia oraz dyskontowania.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dla porównania PEM+AXI vs NIV+CAB oraz NIV+IPI wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator sunitynib. Dla schematu PEM+AXI uwzględniono badanie KEYNOTE-426, dla NIV+IPI – CheckMate-214 oraz dla NIV+CAB – CheckMate 9ER. Dodatkowo do analizy włączono również 5 przeglądów systematycznych. Analiza pośrednia wykazała, że dla większości punktów końcowych nie obserwowano IS różnic za wyjątkiem: ORR dla czasu obserwacji 67,2 miesiąca na korzyść NIV+CAB oraz wystąpienie jakichkolwiek AEs, biegunki, nadciśnienia i zespołu erytrodyzestazji dłoniowo-podeszwowej na korzyść NIV+IPI.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w analizie uwzględnił koszty bezpośrednie:

- koszt leków w terapii skojarzonej (PEM+AXI, NIV+CAB, NIV+IPI);
- koszt podania tych leków;
- koszt kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym;
- koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 2.6 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca założył brak różnic użyteczności pomiędzy pacjentami leczonymi PEM+AXI, NIV+CAB oraz NIV+IPI motywując wybór porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania terapii na podstawie analizy klinicznej. Założono, iż ze względu na stosowanie terapii do czasu progresji choroby użyteczność stanu zdrowia pacjentów będzie na poziomie użyteczności obserwowanej dla stanu wolnego od progresji dla wszystkich interwencji. Jako źródło danych przyjęto wartości przedstawione w publikacji Groot 2018 dla pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym uwzględnionych w rejestrze „PERCEPTION” w Holandii.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca odnosząc się do uwag Agencji w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych zaktualizował pliki Excel oraz przedstawił wyniki w odpowiedzi na pismo. Tym samym pliki Word analiz zawierają nieaktualne oszacowania.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PEM+AXI	NIV+CAB	NIV+IPI
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]	637 763,24	392 756,19	233 657,90
Koszt inkrementalny [PLN]	-	245 007,05	404 105,34
RSS			
Koszt leczenia [PLN]		379 463,57	233 657,90
Koszt inkrementalny [PLN]	-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM+AXI w miejsce [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS różnice te wynoszą odpowiednio 245 tys. PLN dla NIV+CAB oraz 404 tys. PLN dla NIV+IPI.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad komparatorami w opinii analityków Agencji, zgodnie ze stanowiskiem autorów Analizy, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca oszacował wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt jego stosowania w skojarzeniu z aksytynibem nie jest wyższy od kosztu stosowania schematu NIV+CAB oraz NIV+IPI zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji.

Tabela 13. Oszacowanie CUR

Interwencja	Koszt całkowity [PLN]	CUR [PLN/QALY]
PEM+AXI (z RSS)		
PEM+AXI (bez RSS)	637 763,24	839 162,16
NIV+CAB	392 756,19	516 784,47
NIV+IPI	233 657,90	307 444,61

Oszacowana CZN dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł.:

- dla porównania z NIV+CAB: [redacted]

- dla porównania z NIV+IPI: [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której zweryfikował wpływ potencjalnej zmienności danych wejściowych na wyniki i wnioskowanie z analizy.

Dokładnej analizie poddano wariant z uwzględnieniem RSS jako najistotniejszy dla przeprowadzenia niniejszej analizy weryfikacyjnej.

PEM+AXI vs NIV+CAB, wariant z RSS

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, schemat PEM+AXI w porównaniu do NIV+CAB jest [REDAKTOWANE] w przypadku przyjęcia maksymalnego dziennego dawkowania AXI (10 mg 2xdobę) [REDAKTOWANE] w przypadku redukcji ceny AXI o 95%.

PEM+AXI vs NIV+IPI, wariant z RSS

W przypadku porównania ze schematem NIV+IPI wnioskowana interwencja jest [REDAKTOWANE] przy redukcji ceny AXI o 95%, [REDAKTOWANE] w przypadku zmiany schematu dawkowania AXI.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność i przewidywalność wyników [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Największy wpływ na wynik analizy ma redukcja ceny aksytynibu i przyjęcie maksymalnej dziennej dawki aksytynibu.

W związku z przeniesieniem aksytynibu do katalogu chemioterapii oraz wprowadzeniem do refundacji leków generycznych (obecnie 1 lek: Axitinib Accord) można spodziewać się spadku cen AXI, choć nie jest jasne w którym momencie oraz przy jakiej cenie ustabilizuje się rynek.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	NIE	Pomimo braku wykazania równoważności terapeutycznej schematów PEM+AXI, NIV+CAB oraz NIV+IPI wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał CMA. Brak wykazania istotnych statystycznie różnic nie jest równoznaczny z wykazaniem równoważności. Wnioskodawca wskazał na zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów ze względu na brak IS różnic dla PEM+AXI w porównaniu do NIV+CAB oraz NIV+IPI w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie pomiędzy analizowaną interwencją oraz komparatorami wskazuje na brak różnic w PFS oraz OS. Odnotowane różnice dotyczą wyniku ORR dla okresu 67,2 miesiąca dla PEM+AXI oraz 67,6 miesiąca dla NIV+CAB RR=0,71; 95% CI: 0,52; 0,98. Dla krótszych czasów obserwacji oraz innych punktów końcowych nie wykazano IS różnic. Pod względem bezpieczeństwa dla schematu PEM+AXI w porównaniu NIV+IPI uzyskano wyniki IS mniej korzystne w zakresie występowania biegunek, nadciśnienia, występowania zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.- 5. stopnia nasilenia. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje na rozbieżność w QALY w odnalezionych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych. W porównaniu pośrednim nie przedstawiono wyników oceniających jakość życia. Według opinii analityków Agencji należy zwrócić uwagę, iż niepewność związana z niejednoznacznością wyników w analizach ekonomicznych podkreśla zasadność przeprowadzenia CUA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto roczny horyzont czasowy. Wnioskodawca motywuje ten wybór uzyskaniem mediany czasu wolnego od progresji choroby bliskiej 12 miesiącom. Dodatkowo wskazano na stałość kosztów terapii PEM+AXI oraz NIV+CAB, przy czym rzeczywisty koszt NIV+IPI w przypadku kontynuacji maleje w czasie, zatem przyjęcie stałych kosztów jest podejściem konserwatywnym. Jednakże należy mieć na uwadze wątpliwości dotyczące zasadności wyboru techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ze względu na przyjęcie CMA nie szacowano efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dla horyzontu jednorocznego.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, obejmującą 7 scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej nie stwierdzono błędów. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej wskazując na przyjętą technikę analityczną. W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych wnioskodawca zidentyfikował trzy analizy ekonomiczne dla porównania terapii NIV+IPI względem PEM+AXI w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (Cervera 2025 [Urugwaj], Dhanji 2023 [Brazylia] i Watson 2020 [USA]). W opracowaniu Watson 2020 wykazano, że schemat PEM+AXI jest nieefektywny kosztowo w porównaniu do NIV+IPI. Autorzy publikacji Dhanji 2023 i Cervera 2025 sugerują, iż PEM+AXI jest zarówno droższy jak i generował mniej QALY. Należy wskazać, iż w publikacji Watson 2020 przyjęto użyteczność dla PEM+AXI na podstawie opinii ekspertów, gdyż nie były dostępne dane z badania KEYNOTE-426 dla jakości życia. Podobnie dla opracowania Dhanji 2023 na czas publikacji nie było IS danych wykazujących korzyści związane z jakością życia przy stosowaniu PEM+AXI w miejsce sunitynibu, zatem przyjęto wartości jak dla sunitynibu w badaniu CheckMate 214.

We wszystkich włączonych analizach przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, co skutkuje ograniczoną możliwością porównania z analizą minimalizacji kosztów przedstawioną przez wnioskodawcę. Fakt, iż we włączonych publikacjach użyto CUA budzi dodatkowe wątpliwości co do zasadności wyboru CMA przez wnioskodawcę.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej terapii z komparatorami jest brak przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. Wnioskodawca wybór CMA motywował brakiem różnic wynikającym z przeprowadzonego porównania pośredniego pomiędzy kluczowymi punktami końcowymi. Należy jednak mieć na uwadze, iż brak IS różnic nie oznacza, iż terapie są równorzędne, mając dodatkowo na uwadze różnice w ORR dla długiego okresu obserwacji oraz częstszym występowaniem AEs o 3-5. stopniu nasilenia. Wnioskodawca w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych wskazuje, że odpowiedź całkowita i częściowa, które są składowymi ORR nie wykazały IS różnic, jednak pojawienie się różnic w dłuższym horyzoncie czasowym terapii wprowadza niepewność co do równorzędności terapii.

5.3.2. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników CMA. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym i obejmuje II połowę 2026, cały 2027 i I połowę 2028 roku.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wyników modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy, minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości. Oszacowania kosztu wnioskowanej technologii wykonano z uwzględnieniem kwalifikacji do grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populacją docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg klasyfikacji IMDC. Keytruda (pembrolizumab) ma być stosowana w skojarzeniu z aksytynibem w ramach leczenia pierwszego rzutu.

Udziały w rynku

Wnioskodawca założył zakwalifikowanie Keytruda do istniejącej grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab. W AWB wnioskodawca na podstawie [] założył osiągnięcie [] udziału w leczeniu w I linii w 1. roku po objęciu refundacją. W 2. roku oszacowano, iż udziały w leczeniu wzrosną do []

Uwzględnione koszty

Analiza wpływu na budżet uwzględnia koszty:

- terapii skojarzonych: pembrolizumab + aksytynib, niwolumab + kabozantynib, niwolumab + ipilimumab,
- podania leków,
- kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym,
- diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[]	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	W ramach 10 programów lekowych – 9 550	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty ocenianej interwencji**	0	0	0	0
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	238 161 427	520 253 924	238 161 427	520 253 924
Scenariusz nowy				
Koszty ocenianej interwencji**				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	270 972 729	601 178 755		
Koszty inkrementalne				
Koszty ocenianej interwencji**				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	32 811 302	80 924 831		

*Wnioskodawca odnosząc się do uwag Agencji w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych zaktualizował pliki Excel oraz przedstawił wyniki w odpowiedzi na pismo. Tym samym pliki Word analiz zawierają nieaktualne oszacowania.

**oceniana interwencja - pembrolizumab + aksytynib

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost w wariancie analiz bez RSS w 1. roku o ok. 33 mln PLN, natomiast w 2. roku koszt będzie wynosił ok. 81 mln PLN. W przypadku uwzględnienia RSS, koszty inkrementalne będą wynosić odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariancie minimalnym i maksymalnym w analizie wpływu na budżet.

Poniżej zestawiono wyniki inkrementalne wszystkich trzech wariantów analizy.

Tabela 17. Wybrane wyniki inkrementalne analizy wrażliwości wpływu na budżet wnioskodawcy [PLN]*

Wariant	Wydatki NFZ [zł]	
	I rok	II rok
z RSS		
Minimalny		
Podstawowy		
Maksymalny		
bez RSS		
Minimalny	19 480 837	61 339 988
Podstawowy	32 811 302	80 924 831
Maksymalny	46 141 767	104 884 115

* Wnioskodawca odnosząc się do uwag Agencji w zakresie niespełnienia wymagań minimalnych zaktualizował pliki Excel oraz przedstawił wyniki w odpowiedzi na pismo. Tym samym pliki Word analiz zawierają nieaktualne oszacowania.

W 1. roku koszty inkrementalne w wariancie analiz bez RSS wynoszą w przedziale od 19 mln do 46 mln PLN, natomiast w 2. roku od 61 mln do 105 mln PLN. W przypadku uwzględnienia RSS, koszty będą wynosić odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametr w największym stopniu wpływający na wyniki analizy wpływu na budżet tj.: wielkość stosowanej dawki aksytynibu. Zgodnie z ChPL Axitinibu zalecana

dawka leku wynosi 5 mg x 2 dziennie. Jednakże może być zwiększona do 7 mg x 2 lub do 10 mg x 2 dziennie. W tym ostatnim scenariuszu inkrementalny koszt w wariancie z RSS może wzrosnąć odpowiednio do [] w 1. i 2. roku po objęciu refundacją PEM+AXI. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej w swoim stanowisku wskazał na następujący odsetek pacjentów stosujących przewidziane w ChPL dawki aksytynibu: 2 x 5 mg – 30%; 2 x 7 mg – 30%, 2 x 10 mg – 20%. Dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej podał bardzo zbliżone wartości, natomiast dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej w swojej opinii przekazała informację o zdecydowanej dominacji leczenia pacjentów dawką 2 x 5 mg.

W ramach wszystkich testowanych scenariuszy (n=11) analizy wrażliwości oszacowany inkrementalny przedział wydatków publicznego płatnika w wariancie z RSS, w 1. roku wyniesie od [], natomiast w 2. roku od [] do [].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje dwa lata. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Biorąc pod uwagę zmiany jakie zachodzą w PL B.10. w związku ze zmianami kategorii refundacyjnej wybranych technologii oraz włączaniem do I linii leczenia nowych opcji terapeutycznych wydaje się zasadne przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego dla AWB.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założono przejmowanie udziałów z obecnie refundowanych terapii złożonych, refundowanych w PL B.10.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.2.2 niniejszej AWA

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji pacjentów oszacowano na podstawie wiarygodnych danych z tendencją do konserwatywnego podejścia. Populację pacjentów chorujących na raka nerki stanowi najwyższa liczba odnotowanych zachorowań z 2018 r. (n=5496) wyznaczona na podstawie analizy danych z Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 1999–2022. W przedmiotowych danych zidentyfikowano tendencję do stabilizacji.

Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rak nerkowokomórkowy, stanowi 80% przypadków raka nerki, tj. 4397. Założono, że rak nerkowokomórkowy z komponentem raka jasnokomórkowego stanowi 80% (n=3517), zgodnie z wytycznymi PTOK. Wnioskowane wskazanie dotyczy chorych w III i IV stopniu zaawansowania choroby. W analizie przyjęto wartość 60% (n=2110), natomiast odsetek pacjentów wyznaczony na podstawie danych z RWE, tj. 44% i 66% był testowany w analizie wrażliwości. Odsetek pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC został wyłoniiony z badania CheckMate 9ER, tj. 78% i n=1646. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapiami skojarzonymi w PL B.10 w I linii wyłoniiono na podstawie [redacted]. Biorąc pod uwagę zmiany w zapisach PL B.10., związane ze zmianą od października 2025 kategorii refundacji pazopanibu z I linii leczenia w ramach PL B.10. na refundację w katalogu chemioterapii niepewność budzi ostatecznie uzyskana stabilności w zakresie odsetka pacjentów leczonych dostępnymi terapiami.

Dane kosztowe dotyczące stosowanych w PL leków oszacowano na podstawie danych NFZ, Obwieszczenia MZ oraz danych z przetargów. Analitycy Agencji w ramach niespełnienia wymagań minimalnych wyrazili swoje wątpliwości co do wysokości redukcji ceny i tempa przebiegu erozji ceny aksytynibu. Wnioskodawca zawarł trzy alternatywne scenariusze kosztowe dotyczące redukcji ceny aksytynibu w analizie wrażliwości. Zastosowana przez wnioskodawcę masa ciała pacjentów budziła wątpliwości analityków Agencji. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił alternatywny scenariusz wpływu na budżet publicznego płatnika w oparciu o masę ciała pacjenta onkologicznego wyznaczoną na podstawie danych przedstawionych w publikacji Danesi 2024.

Dawkowanie leków oparto na danych z ChPL analizowanych technologii. Harmonogram podawania leków wyznaczono w oparciu o zapisy PL. W scenariuszach przyjęto 100% pacjentów stosujących określoną dawkę. Przyjęcie takiego założenia może wpływać na oszacowanie wysokości wpływu na budżet publicznego płatnika. Koszty związane z realizacją programu lekowego, zgodnie z danymi z Zarządzeń Prezesa NFZ.

Przyjęty przez wnioskodawcę poziom odpłatności pacjenta oraz kwalifikacja PEM do istniejącej grupy limitowej nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji.

Ograniczenia jakie posiada analiza wpływu na budżet to:

- dynamiczna sytuacja w zakresie ustalania równowagi rynkowej dotyczącej odsetka kwalifikowanych pacjentów do leczenia dostępnymi terapiami lekowymi w I linii leczenia w programie lekowym. B.10. Powyższe wynika z jednej strony ze zmianą kategorii refundacyjnej pazopanibu do katalogu chemioterapii (październik 2025), a z drugiej strony rozszerzania dostępnych dla pacjentów opcji leczenia bardziej skutecznymi terapiami (NIV + CAB od stycznia 2025).
- niepewność w zakresie erozji cenowej aksytynibu. Mając na uwadze większą liczbę wskazań zarejestrowanych sunitynibu w porównaniu do aksytynibu, redukcja ceny aksytynibu może przebiegać mniej dynamicznie.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC;
- niepewność związana z oszacowaniem odsetka pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w zaawansowanym stadium.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W wyniku przeprowadzonej przez analityków Agencji weryfikacji poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych i obliczeń nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wnioskodawca przyjął konserwatywne podejście w ramach oszacowania populacji.

Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy wrażliwości, wg której największy wpływ na wysokość ponoszonych przez publicznego płatnika wydatków ma zmiana dawkowania aksytynibu, analitycy Agencji wykonali obliczenia własne. Wnioskodawca przyjął w swojej analizie w scenariuszu podstawowym 100% pacjentów stosujących dawkę 2 x 5 mg aksytynibu. W analizie wrażliwości wyznaczono kwotę ponoszonych wydatków przez NFZ przy stosowaniu przez 100% pacjentów dawki 2 x 10 mg oraz 2 x 2 mg. Opierając się na opinii Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (opis w 6.2.2 AWA), poniżej zestawiono obliczenia własne z obliczeniami Wnioskodawcy:

Tabela 19. Obliczenia własne Agencji wpływu na budżet NFZ z RSS

Inkrementalny wpływ na budżet NFZ (wariant z RSS) [PLN]	I rok	II rok
analiza podstawowa Wnioskodawcy – 2 x 5 mg (100 % pacjentów)		
analiza wrażliwości Wnioskodawcy - 2 x 10 mg (100 % pacjentów)		
analiza wrażliwości Wnioskodawcy - 2 x 2 mg (100 % pacjentów)		
obliczenia własne Agencji, rozkład dawkowania aksytynibu wśród pacjentów zgodnie z opinią KK		

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu w ramach obowiązującego programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”. Produkt będzie kolejną opcją terapeutyczną w I linii leczenia.

Ankietowany przez Agencję eksperci (Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) nie zgłosili uwag do zapisów ww. programu lekowego. Analitycy Agencji również nie zgłaszają uwag. Natomiast, dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej zgłosił następujące uwagi:

- Kryteria kwalifikacji: *Dodanie uwagi, że można stosować pembrolizumab u chorych leczonych wcześniej uzupełniając pembrolizumabem o ile od zakończenia terapii upłynęło 12 miesięcy.*
- Monitorowanie skuteczności leczenia: *Badania wykonuje się: nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu – skreślić: w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu).*

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16 i 19.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda, RCC, Renal Cell Cancer. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, CADTH 2020 – pozytywna warunkowo) oraz 1 rekomendację negatywną (NICE 2020). W rekomendacjach pozytywnych wskazywano na istotną przewagę w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z sunitynibem (na podstawie badania KEYNOTE-426). Podkreślano zwiększoną częstość działań niepożądanych, pomimo to uznano, że korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na istotną niepewność długoterminowych korzyści klinicznych oraz niekorzystną ocenę opłacalności, z przekroczeniem akceptowalnych progów kosztu/QALY. Jedna rekomendacja (CADTH) miała charakter warunkowy, uzależniając refundację od poprawy opłacalności terapii oraz uwzględnienia jej wpływu na budżet płatnika publicznego.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2020	Pembrolizumab z aksytynibem w leczeniu nieleczzonego wcześniej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Rekomendacja negatywna NICE nie rekomenduje się stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem, zgodnie z jego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, w leczeniu pierwszej linii u wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC). <u>Uzasadnienie:</u> Wskazano, że standardowe opcje terapeutyczne w tym wskazaniu obejmują obecnie pazopanib, tiwosanib lub sunitynib. Dodatkowo, dla pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg IMDC, zalecany jest kabozantynib. Terapie, takie jak niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz awelumab z aksytynibem, są dostępne w ramach Cancer Drugs Fund, lecz nie stanowią one standardu leczenia i dlatego nie zostały uwzględnione jako terapie porównawcze w ocenie NICE. Chociaż wyniki krótkoterminowe badania klinicznego wskazują na wyższą skuteczność terapii pembrolizumabem z aksytynibem względem sunitynibu u pacjentów wcześniej nieleczonych, to jednak długoterminowe korzyści pozostają niepewne. W konsekwencji szacunki dotyczące opłacalności terapii również obarczone są niepewnością. Terapia nie została również uznana za odpowiednią do finansowania w ramach Cancer Drugs Fund, ponieważ nawet w przypadku redukcji niepewności dotyczących skuteczności, jej opłacalność przy obecnej cenie pozostaje bardzo mało prawdopodobna. Ponadto, terapia nie spełnia kryteriów NICE dotyczących leczenia wydłużającego życie u pacjentów znajdujących się w terminalnym stadium choroby. Oszacowane koszty w przeliczeniu na uzyskany rok życia skorygowany o jakość (QALY) przekraczają progi uznawane przez NICE za akceptowalne w kontekście efektywnego wykorzystania zasobów NHS. W związku z powyższym pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie został zarekomendowany do refundacji w Wielkiej Brytanii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2020, IGWiG 2020	Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego	G-BA wydał pozytywną ocenę refundacyjną dla terapii skojarzonej pembrolizumabu (Keytruda) z aksytynibem (Inlyta) jako leczenia pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Ocena G-BA została przeprowadzona na podstawie analizy skuteczności i bezpieczeństwa przygotowanej przez instytut IQWiG, w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy KEYNOTE-426, w którym porównywano terapię pembrolizumabem w połączeniu z aksytynibem z monoterapią sunitynibem. Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Jednocześnie wskazano na brak użytecznych danych dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem, w badaniu oraz na zwiększoną częstość niektórych działań niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń i przerwania leczenia, w porównaniu z sunitynibem. Pomimo wskazanych ograniczeń uznano, iż korzyści kliniczne wynikające ze stosowania pembrolizumabu w połączeniu z aksytynibem przeważają nad potencjalnym ryzykiem, co stanowiło podstawę do pozytywnej oceny analizowanej terapii.
HAS 2020	Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z obecnością wyłącznie komórek jasnokomórkowych lub z udziałem komórek jasnokomórkowych	Rekomendacja pozytywna W rekomendacji wskazano, że korzyść kliniczna stosowania preparatu Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z aksytynibem jest istotna w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) o czysto jasnokomórkowej histologii lub z komponentą jasnokomórkową u pacjentów z umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem. Ocena HAS opiera się na wykazaniu przewagi skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem nad sunitynibem, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w analizie populacji leczonej w pierwszej linii. Jednocześnie wskazano, iż terapia skojarzona wiąże się z wyższą częstością działań niepożądanych, w tym zdarzeń ciężkich oraz prowadzących do przerwania leczenia, w porównaniu z monoterapią sunitynibem, a także z brakiem danych o jakości życia o wartości rozstrzygającej. Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem zapewnia umiarkowaną wartość dodaną kliniczną (CAV III) w porównaniu do sunitynibu, przy jednoczesnym znaczącym poziomie korzyści klinicznej, uzasadniającym jego miejsce w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym RCC o jasnokomórkowej histologii lub z komponentą jasnokomórkową i umiarkowanym lub niekorzystnym rokowaniem.
CADTH 2020	Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jako I linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Rekomendacja pozytywna warunkowo CADTH wydała warunkową rekomendację dotyczącą refundacji pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem (Inlyta) jako terapii pierwszego rzutu dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Warunki refundacji: - Poprawa opłacalności: Terapia powinna być refundowana tylko wtedy, gdy jej opłacalność zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu. - Wpływ na budżet: Należy uwzględnić wykonalność wdrożenia terapii, biorąc pod uwagę jej wpływ na budżet systemu opieki zdrowotnej. Rekomendacja ta została wydana przez pERC (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee</i>), organ doradczy CADTH odpowiedzialny za oceny leków onkologicznych.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 21. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Belgia	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Bułgaria	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Czechy	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	Tak	Tak	Tak	Ograniczenie do populacji z rakiem jasnokomórkowym	
Grecja	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Hiszpania	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Tak	Tak	Tak	Ograniczenie do populacji z rakiem jasnokomórkowym	
Irlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Norwegia	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Portugalia	Tak	Tak	Tak	Ograniczenie do grup obciążonych pośrednim/wysokim ryzykiem oraz populacji z rakiem jasnokomórkowym.	
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Tak	Tak	Bez ograniczeń	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda jest finansowana w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej refundacja ze środków publicznych jest bez ograniczeń. We Francji i Holandii finansowanie Keytruda jest ograniczone do populacji z rakiem jasnokomórkowym. W Portugalii refundację ograniczono do subpopulacji pacjentów obciążonych pośrednim/wysokim ryzykiem oraz populacji z rakiem jasnokomórkowym.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

APD	Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2025
AKL	Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, Analiza Kliniczna, Warszawa, 2025
AE	Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, Analiza minimalizacji kosztów, Warszawa, 2025
AWB	Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2025

Badania pierwotne i wtórne

Elaidi 2020	Elaidi, Reza et al. "Comparative Efficacy of First-Line Immune-Based Combination Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." <i>Cancers</i> vol. 12,6 1673. 24 Jun. 2020, doi:10.3390/cancers12061673 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599839/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Monteiro 2020	Monteiro, Fernando Sabino M et al. "First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Immuno-oncology Era: Systematic Review and Network Meta-analysis." <i>Clinical genitourinary cancer</i> vol. 18,4 (2020): 244-251.e4. doi:10.1016/j.clgc.2020.02.012 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303427/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Motzer 2020	Motzer, Robert J et al. "Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial." <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> vol. 8,2 (2020): e000891. doi:10.1136/jitc-2020-000891 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32661118/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Motzer 2022	Motzer, Robert J et al. "Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma." <i>Cancer</i> vol. 128,11 (2022): 2085-2097. doi:10.1002/cncr.34180 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383908/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Motzer 2025	Robert J. Motzer et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final follow-up results from the CheckMate 9ER trial. <i>J Clin Oncol</i> 43, 439-439(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.439 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.439 (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Niewada 2022	Niewada, Maciej et al. "Immune checkpoint inhibitors combined with tyrosine kinase inhibitors or immunotherapy for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma-A network meta-analysis. Focus on cabozantinib combined with nivolumab." <i>Frontiers in pharmacology</i> vol. 13 1063178. 3 Mar. 2023, doi:10.3389/fphar.2022.1063178 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937206/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Ossato 2023	Ossato, Andrea et al. "Progression-Free and Overall Survival of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison of Six Combination Regimens." <i>Cancers</i> vol. 15,7 2029. 29 Mar. 2023, doi:10.3390/cancers15072029 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046690/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Plimack 2023	Plimack, Elizabeth R et al. "Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study." <i>European urology</i> vol. 84,5 (2023): 449-454. doi:10.1016/j.eururo.2023.06.006 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37500340/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Powles 2024	Powles, T et al. "Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial." <i>ESMO open</i> vol. 9,5 (2024): 102994. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102994 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38642472/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)
Rini 2025	Rini, Brian I et al. "Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial." <i>Nature medicine</i> vol. 31,10 (2025): 3475-3484. doi:10.1038/s41591-025-03867-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40750932/ (data dostępu: 21.01.2026 r.)

Yanagisawa 2024 Yanagisawa, Takafumi et al. "First-line immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma: an updated network meta-analysis including triplet therapy." *BJU international* vol. 134,3 (2024): 323-336. doi:10.1111/bju.16336 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38659099/> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2020 pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) Final recommendation, Pembrolizumab (Keytruda) RCC – pERC Final Recommendation, pERC Meeting: January 16, 2020; Reconsideration Meeting March 19, 2020, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf (data dostępu: 21.01.2026 r.)

EAU 2025 Bex, Axel et al. "European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update." *European urology* vol. 87,6 (2025): 683-696. doi:10.1016/j.eururo.2025.02.020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118739/> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

ESMO 2024 Powles, T et al. "Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 35,8 (2024): 692-706. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.537 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788900/> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

G-BA 2020 G-BA, Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Pembrolizumab (New Therapeutic Indication: Renal Cell Carcinoma, First-Line, Combination with Axitinib), 14 May 2020, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/#english> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

HAS 2020 HAS, pembrolizumab KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion KEYTRUDA 25 mg/ml concentrate for solution for infusion New indication, 13 May 2020, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184677/en/keytruda-kidney-cancer (data dostępu: 21.01.2026 r.)

PTOK 2022 Wysocki, Piotr J., et al. "Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja." *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*, vol. 8, no. 6, 2022, pp. 424–457. https://doi.org/10.5603/owpk_edu.90277. (data dostępu: 21.01.2026 r.)

NCI 2025 PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Renal Cell Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2025 https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq#_AboutThis_1 (data dostępu: 21.01.2026 r.)

NICE 2020 Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma, Technology appraisal guidance, Published: 30 September 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta650> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

NCCN 2026 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer, Version 1.2026 – July 24, 2025 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440> (data dostępu: 21.01.2026 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Axitinib Charakterystyka Produktu Leczniczego Axitinib Accord (data dostępu: 19.11.2025)

ChPL Cabometyx Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data dostępu: 14.11.2025)

ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data dostępu: 6.11.2025)

ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data dostępu: 18.11.2025)

ChPL Yervoy Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data dostępu: 18.11.2025)

Cervera 2025 Cervera, Victorio, and Fabricio Ruiz. "Cost-Utility and Budget Impact Analysis of Immunotherapy for First-Line Treatment of Advanced Kidney Cancer in Latin America: Evidence From Uruguay." *Value in health regional issues* vol. 49 (2025): 101139. doi:10.1016/j.vhri.2025.101139 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40482312/> (data dostępu: 19.01.2026 r.)

Dhanji 2023 Dhanji, Nishit et al. "Cost-effectiveness of nivolumab and ipilimumab versus pembrolizumab and axitinib in advanced renal cell carcinoma with intermediate or poor prognostic risk: a Brazilian private healthcare system perspective." *Journal of medical economics* vol. 26,1 (2023): 1108-1121. doi:10.1080/13696998.2023.2252716 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37632452/> (data dostępu: 19.01.2026 r.)

OMZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>

Watson 2020 Watson, Tina R et al. "Cost-effectiveness of Pembrolizumab Plus Axitinib Vs Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma in the US." *JAMA network open* vol. 3,10 e2016144. 1 Oct. 2020, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.16144 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052401/> (data dostępu: 19.01.2026 r.)