

## Rekomendacja nr 69/2020

z dnia 30 września 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab)

#### w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go [redacted] pod warunkiem [redacted].

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [redacted].

W pierwszej kolejności należy mieć na względzie, że terapia pembrolizumabem była stosowana w skojarzeniu z aksytynibem i efekt terapii był oceniany dla obu terapii, więc ewentualne dalsze rozważanie powinno uwzględniać fakt zapewnienia dostępu do aksytynibu, aby efekt zdrowotny wynikający z badań był możliwy do uzyskania w praktyce klinicznej. Nie procedowano w związku z tą oceną, oceny aksytynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu z sunitynibem (1 badanie RCT - KEYNOTE-426) oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem (2 badania RCT – PISCES, COMPARZ).

Zgodnie z wynikami analizy, dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12-mies. OS było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano także, że terapia PEM+AXI jest znamienne statystycznie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie,

prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W populacji o pośrednim niekorzystnym rokowaniu terapia PEM+AXI jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna od SUN również w zakresie: odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi całkowitej na leczenie. Stabilną postać choroby obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie SUN niż w grupie PEM+AXI.

W odnalezionym dodatkowo abstrakcie konferencyjnym (Plimack 2020) raportowano 24 miesięczne przeżycie całkowite, które było istotnie statystycznie wyższe w grupie PEM+AXI (74%) niż w grupie SUN (66%) dla populacji ogólnej.

W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Raportowano także istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie. Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania stabilnej postaci choroby wśród pacjentów stosujących terapię PAZ w niż u pacjentów stosujących PEM+AXI.

Należy zaznaczyć, że w populacji o korzystnym rokowaniu wg IMDC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, PFS oraz 12 mies. OS.

Ocena profilu bezpieczeństwa wskazuje na konieczność monitorowania efektów stosowania terapii skojarzonej

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie wnioskowanej technologii jest

W przypadku oszacowań dla porównania pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej spowoduje

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego łączne

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z faktu, iż część założeń została oparta na opiniach ekspertów, zatem cechuje się niepewnością.

Reasumując, mając na uwadze wyniki oraz ograniczenia przeprowadzonych analiz, co przekłada się na [REDAKTOWANE], finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne [REDAKTOWANE]

Ponadto za konieczne uważa się monitorowanie pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE], w programie lekowym: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym, w ramach grupy istniejącej limitowej: 1143.0, Pembrolizumab. Deklarowany poziom odpłatności: [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. *renal cell carcinoma*, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowaty (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2; typ chromofobny (4-5% przypadków). Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Etologia raka nerkowokomórkowego jest nieznana, jednak rolę odgrywają czynniki nabyte (palenie papierosów; otyłość z nadciśnieniem tętniczym; narażenia zawodowe, np. na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest); nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek; napromieniowanie miednicy; stosowanie dużej ilości leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę) oraz genetyczne (rzadki czynnik, tylko około 5% RCC jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów).

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie większość RCC (40-60%) rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa), tj.: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej oraz krwiomocz współwystępują obecnie tylko u < 5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka.

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r.

wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet. W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania: 1) ocena w skali Karnofsky'ego < 80%; 2) brak wcześniejszej nefrektomii; 3) niedokrwistość; 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy  $1,5 \times$  > normy; 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 10 mg/dl. W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego ( $\geq 3$  czynników) rokowania.

Skala IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC i obejmuje ocenę 6 parametrów: stanu sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego < 80%, stężenia hemoglobiny, czasu od rozpoznania do wystąpienia przerzutów (< 1 roku), skorygowanego stężenia wapnia, liczby płytek krwi oraz liczby neutrofilii we krwi obwodowej. W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Najnowsze europejskie wytyczne kliniczne w I linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki jako opcje terapeutyczne wskazują różne schematy leczenia, uzależnione od czynnika rokowania. Dla pacjentów z jasnokomórkowym RCC z korzystnym rokowaniem jako leczenie standardowe wskazują pembrolizumab + aksytynib; opcjonalnie: sunitynib, pazopanib, tiwozanib. Dla pacjentów z umiarkowanym rokowaniem jako leczenie standardowe zalecają pembrolizumab + aksytynib oraz niwolumab + ipilimumab; opcjonalnie: sunitynib, pazopanib, kabozantynib. Dla pacjentów z niekorzystnym rokowaniem zalecane leczenie standardowe: pembrolizumab + aksytynib oraz niwolumab + ipilimumab; opcjonalnie: sunitynib, pazopanib, kabozantynib.

W opinii ekspertów klinicznych aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu to sunitynib i pazopanib.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego finansowane są: sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus w programie lekowym B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjął sunitynib i pazopanib, co należy uznać za zasadne. W analizie wpływu na budżet uwzględniono także temsyrolimus – natomiast został on pominięty w analizie klinicznej i ekonomicznej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest

zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda pembrolizumab zarejestrowane wskazania do stosowania to:

- Czerniak (nowotwór skóry),
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)
- Klasyczny chłoniak Hodgkina (HL),
- Rak urotelialny,
- Rak głowy i szyi zwany płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (HNSCC).
- Rak nerkowokomórkowy.

Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-426) dotyczące skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia pembrolizumab + aksytynib (PEM + AXI) w porównaniu z sunitynibem (SUN). Z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skojarzenie PEM + AXI z pazopanibem (PAZ), w celu porównania pośredniego do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa PAZ i SUN. Reasumując, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące schemat leczenia PEM + AXI vs. SUN:
  - KEYNOTE-426 (publikacja Rini 2019b i abstrakty konferencyjne: Rini 2016, Rini 2017, Rini 2019a, Plimack 2019) – badanie wieloośrodkowe, RCT, brak zaślepienia. Hipoteza: *superiority* (domyślnie). Okres obserwacji: leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub decyzji o przerwaniu leczenia przez lekarza lub pacjenta. Pembrolizumab podawano przez maksymalnie 35 cykli. Liczba pacjentów: Pembrolizumab + Aksytynib (N=432); Sunitynib (N=429). Ocenę jakości badania przeprowadzono według narzędzia Cochrane-Collaboration i zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu systematycznego w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane oraz ogólne ryzyko błędu, zaś w pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

- 2 badania RCT porównujące schemat leczenia PAZ vs. SUN:
  - PISCES (publikacja Escudier 2014) – badanie RCT, podwójnie zaślepienie. Hipoteza: *non-inferiority*. Okres obserwacji: pacjenci byli przydzielani losowo do przyjmowania pazopanibu w okresie 1, a następnie sunitynibu w okresie 2 (pazopanib - sunitynib) lub odwrotnie (sunitynib - pazopanib). Wybrano 10-tygodniowy okres leczenia, aby zapewnić dwa sposoby leczenia pacjentom w podobnych warunkach zdrowotnych. Każdy okres leczenia oddzielono 2-tygodniową przerwą, co odpowiada pięciu lub więcej okresom półtrwania dla każdego leczenia, aby umożliwić skuteczne ogólnoustrojowe wydalanie leku przed rozpoczęciem kolejnego leczenia. Liczba pacjentów: SUN – PAZ (n=82); PAZ – SUN (n=86). Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane-Collaboration wykazała nieznaną ryzyko w domenach: ukrycie kodu randomizacji i zaślepienie oceny efektów oraz niskie w pozostałych domenach.
  - COMPARZ (publikacje Motzer 2013) – badanie wieloośrodkowe RCT, brak zaślepienia. Hipoteza: *non-inferiority*. Okres obserwacji: pacjentów leczono do czasu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych lub wycofania zgody. Liczba pacjentów: PAZ (n=557); SUN (n=553). Ocena ryzyka błędu systematycznego według Cochrane-Collaboration wykazała wysokie ryzyko w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów i ogólne ryzyko błędu oraz niskie w pozostałych domenach.

Ponadto wnioskodawca włączył do analizy 2 przeglądy systematyczne (Hahn 2019 i Wang 2019a). Jednak nie zostały one przedstawione w niniejszej analizie, ponieważ nie dostarczały innych danych niż wskazane powyżej badania RCT.

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono abstrakt konferencyjny (Plimack 2020) zawierający aktualizację wyników badania KEYNOTE-426, 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Elaidi 2020, Monteiro 2020, Massari 2020, Alam 2020, Mori 2020, Cao 2020) oraz przegląd systematyczny bez metaanalizy (Bazarbashi 2020). Przy czym żaden z ww. przeglądów systematycznych nie został włączony do niniejszej analizy ze względu na fakt, iż nie dostarczał nowych dowodów nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Natomiast w analizie przedstawiono wyniki abstraktu konferencyjnego Plimack 2020 dla populacji ogólnej po 24-mies. okresie obserwacji.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka.

#### *Skuteczność kliniczna*

Analiza skuteczności klinicznej została oparta na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu z sunitynibem oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem w populacji ogólnej oraz z podziałem na subpopulacje wg. skali rokowniczej IMDC.

#### PEM + AXI vs SUN

W populacji ogólnej wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii PEM + AXI nad SUN w zakresie:

- wyższego o 31% prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS) [HR=0,69 (0,57; 0,84)]. Mediana PFS wyniosła 15,1 mies. w grupie PEM + AXI vs 11,1 w grupie SUN,

- wyższego o 47% prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS) [HR=0,53 (0,38; 0,74)]. Nie osiągnięto mediany OS zarówno w grupie PEM + AXI, jak i w grupie SUN,
- 2,44 razy większej szansy 12-miesięcznego przeżycia całkowitego [OR = 2,44 (1,66; 3,59); RD = 0,11 (0,07; 0,16)],
- 2,62 razy większej szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi (ORR) na leczenie [OR=2,62 (1,99; 3,46), RD=23,59 (17,11; 30,08)],
- 3,32 razy większej szansy uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR) [OR=3,23 (1,44; 7,25), RD=3,92 (1,38; 6,47)],
- 2,25 razy większej szansy uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie (PR) [OR=2,25 (1,71; 2,96), RD=19,67 (13,18; 26,17)],
- o 40% niższego prawdopodobieństwa postępowania choroby (PD) [OR=0,60 (0,40; 0,88), RD=-6,14 (-10,75; -1,53)].

Natomiast szansa uzyskania stabilnej postaci choroby (SD) była o 50% mniejsza w grupie PEM + AXI vs w grupie SUN [OR=0,50 (0,37; 0,67), RD=-14,86 (-21,01; -8,71)].

W populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii PEM + AXI od SUN w zakresie:

- wyższego o 33% prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji [HR=0,67 (0,53; 0,85)]. Mediana PFS wyniosła 15,1 mies. w grupie PEM + AXI vs 8,4 w grupie SUN,
- wyższego o 48% prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego [HR=0,52 (0,37; 0,74)]. Nie osiągnięto mediany OS w grupie PEM + AXI, w grupie SUN wyniosła 28,4 mies.,
- 2,77 razy większej szansy 12-miesięcznego przeżycia całkowitego [OR=2,77 (1,81; 4,23), RD=16,00 (9,61; 22,39)],
- 3,02 razy większej szansy odsetku obiektywnych odpowiedzi na leczenie [OR=3,02 (2,15; 4,23), RD=26,30 (18,62; 33,98)],
- 1,66 razy większej szansy odpowiedzi całkowitej na leczenie [OR=1,66 (1,16; 2,39), RD=4,10 (1,48; 6,72)].

W populacji o korzystnym rokowaniu wg IMDC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, PFS oraz 12 mies. OS.

#### PEM + AXI vs PAZ

W porównaniach pośrednich wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność PEM + AXI od PAZ w populacji ogólnej w zakresie:

- wyższego o 34% prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji [HR=0,66 (0,51; 0,84)],
- wyższego o 42% prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego [HR=0,58 (0,40; 0,85)],
- 2,5 razy większej szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie [OR=2,05 (1,41; 2,97), RD=18,74 (10,64; 26,84)],
- 6,73 razy większej szansy uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie [OR= 6,73 (1,03; 44,00)], RD=4,25 (1,60; 6,90)],
- 1,72 razy większej szansy uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie [OR= 1,72 (1,19; 2,49), RD=14,50 (6,42; 22,58)].

Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w zakresie prawdopodobieństwa postępowania choroby.

Wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego (Plimack 2020)

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono abstrakt konferencyjny (Plimack 2020) zawierający aktualizację wyników badania KEYNOTE-426 odnoszące się do populacji ogólnej.

Zgodnie z wynikami abstraktu wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii PEM + AXI nad SUN w zakresie:

- wyższego o 29% prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS) [HR=0,71 (0,60; 0,84)]. Mediana PFS wyniosła 15,1 mies. w grupie PEM + AXI vs 11,1 w grupie SUN,
- wyższego o 32% prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS) [HR=0,68 (0,38; 0,74)]. Nie osiągnięto mediany OS zarówno w grupie PEM + AXI, w grupie SUN mediana wyniosła 35,7 mies. (33,3; nie osiągnięto),
- 1,47 razy większej szansy 24-miesięcznego przeżycia całkowitego [OR = 1,44 (1,1; 1,98); RD = 0,08 (0,02; 0,14)],
- 2,24 razy większej szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi (ORR) na leczenie [OR=2,24 (1,7; 2,94), RD=0,2 (0,13; 0,26)],
- 3,18 razy większej szansy uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR) [OR=3,18 (1,67; 6,04), RD=0,06 (0,03; 0,09)].

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

#### *Bezpieczeństwo*

##### PEM + AXI vs SUN

Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących SUN dla:

- biegunki, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 46% większa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,46 (1,11; 1,91), RD= 9,37 (2,69; 16,05)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,07 razy większa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=2,07 (1,47; 2,91), RD= 11,75 (6,35; 17,15)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 82% większa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,82 (1,30; 2,55), RD=9,87 (4,43; 15,31)],
- kaszlu, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 70% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,70 (1,19; 2,44), RD=7,57 (2,50; 12,63)],
- zaparcia, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 53% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,53 (1,07; 2,19), RD= 6,16 (1,06; 11,26)],
- bólu stawów, szansa wystąpienia punktu końcowego była 3,41 razy większa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=3,41 (2,14; 5,44), RD=12,06 (7,76; 16,37)],
- spadku masy ciała, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 73% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,73 (1,17; 2,56), RD=6,66 (1,97; 11,34)],
- białkomoczu, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 70% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,70 (1,15; 2,52), RD= 6,42 (1,75; 11,09)],
- duszności, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 58% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,58 (1,06; 2,36), RD=5,26 (0,70; 9,82)],



- bólu brzucha, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 76% wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=1,76 (1,09; 2,85), RD= 4,60 (0,75; 8,45)]
- dysfonii, szansa wystąpienia punktu końcowego była 10 razy wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=10,00 (5,63; 17,78), RD= 22,11 (17,66; 26,57)],
- świądu, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,86 razy wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=2,86 (1,76; 4,63), RD= 9,27 (5,21; 13,33)],
- nadczynności tarczycy, szansa wystąpienia punktu końcowego była 3,76 razy wyższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=3,76 (2,12; 6,67), RD=9,06 (5,41; 12,70)].

Wykazano istotnie statystycznie niższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących SUN dla:

- zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 42% niższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=0,58 (0,44; 0,78), RD=-12,03 (-18,33; -5,72)],
- zapalenia jamy ustnej, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 30% niższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=0,70 (0,49; 0,99), RD= -5,32(-10,50; -0,15)],
- zapalenia błony śluzowej, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 45% niższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR=0,55 (0,38; 0,79), RD= -8,60(-13,67; -3,52)],
- zaburzeń smaku, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 72% niższa w grupie PEM +AXI vs SUN [OR= 0,28 (0,19; 0,40), RD= -19,87(-25,16; -14,58)].

#### PEM + AXI vs PAZ

Wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących PAZ dla:

- niedoczynności tarczycy, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,77 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,77 (1,80; 4,24), RD=16,08 (8,32; 23,84)],
- podwyższenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, szansa wystąpienia punktu końcowego była 1,73 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=1,73 (1,15; 2,62), RD=8,70 (0,75; 16,65)],
- kaszlu, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,07 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,07 (1,28; 3,35), RD=10,29 (3,58; 17,00)],
- zaparcia, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,47 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,47 (1,57; 3,88), RD=13,11 (6,62; 19,60)],
- bólu stawów, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,80 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,80 (1,56; 5,02), RD=9,84 (4,00; 15,68)],
- duszności, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,05 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,05 (1,22; 3,45), RD=8,69 (2,45; 14,93)],
- zapalenia jamy ustnej, szansa wystąpienia punktu końcowego była 1,75 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=1,75 (1,11; 2,77), RD=7,62 (1,09; 14,15)],
- gorączki, szansa wystąpienia punktu końcowego była 2,62 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=2,62 (1,49; 4,61), RD=10,09 (4,33; 15,85)],
- bólu kończyn, szansa wystąpienia punktu końcowego była 1,78 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR= 1,78 (1,03; 3,09), RD=10,09 (4,33; 15,85)],
- podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi, szansa wystąpienia punktu końcowego była 1,64 razy większa w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR=1,64 (1,01; 2,66), RD= -0,81 (-5,11; 3,48)].

Wykazano istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących PEM + AXI niż u pacjentów stosujących PAZ dla:

- zaburzeń smaku, szansa wystąpienia punktu końcowego była o 53% w grupie PEM +AXI vs PAZ [OR= 0,47 (0,30; 0,73), RD= -9,47 (-16,55; -2,39)].

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Keytruda stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nadciśnienie (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (27%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) – odnaleziono komunikat z dnia 18 czerwca 2018 r. dotyczący bezpieczeństwa w stosowaniu preparatu Keytruda (pembrolizumab), w którym zawarto informację, że zgodnie ze wstępnymi danymi z trwającego badania klinicznego (Keytruda-361) stosowanie Keytruda w monoterapii prowadzi do zmniejszenia wskaźników przeżycia w porównaniu ze standardową chemioterapią w I linii leczenia u pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u pacjentów u których wykazano niską ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej.

Aktualnie na stronie URLP znajdują się także dwa komunikaty „Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń”, których treść została zawarta w ChPL Keytruda.

- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency, EMA*) - nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda).
- Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) – nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących pembrolizumabu (Keytruda).

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie porównujące bezpośrednio skojarzenie PEM + AXI vs SUN. Pomimo tego, iż było to badanie RCT cechowało się ono wysokim ryzykiem związanym z zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego dla kluczowych domen.
- Brak jest badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z drugim z wybranych komparatorów – pazopanibem. Zatem w związku z brakiem badań head to head porównujących bezpośrednio PEM + AXI vs PAZ wnioskodawca wykonał porównanie

pośrednie. Należy podkreślić, że porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi główne ograniczenie analizy.

- Mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa PEM + AXI. Zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie porównujące bezpośrednio terapię wnioskowaną z jednym z komparatorów (SUN) oraz dwa, które uwzględniono w porównaniu pośrednim. Włączone badania różniły się pod względem liczebności prób. W porównaniu bezpośrednim wykorzystano badanie obejmujące populację 861 pacjentów. W porównaniu pośrednim zastosowano badania o zróżnicowanej liczebności populacji: COMPARZ — 1110 pacjentów oraz PISCES — 168 pacjentów.
- Badanie COMPARZ, wykorzystane do wykonania porównania pośredniego cechowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, ponieważ zostało przeprowadzone w sposób niezaślepiony.
- Badanie PISCES to badanie typu cross-over, pacjenci przyjmowali losowo terapię PAZ w okresie 1, a następnie SUN w okresie 2 lub odwrotnie. W analizie skuteczności wykorzystano jedynie wyniki z pierwszej części badania (do momentu zmiany leczenia). Natomiast w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane z całego okresu obserwacji, co uzasadniono faktem, że badane są często zdarzenia rzadko występujące.
- Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia PEM + AXI, co wynika z daty rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

W analizie ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” przeprowadzono wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (ang. *cost utility analysis*, CUA) w porównaniu do sunitynibu i pazopanibu.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
- horyzont czasowy: 39 lat (dożywotni),
- uwzględnione koszty: podania leków w ramach programu lekowego, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi.

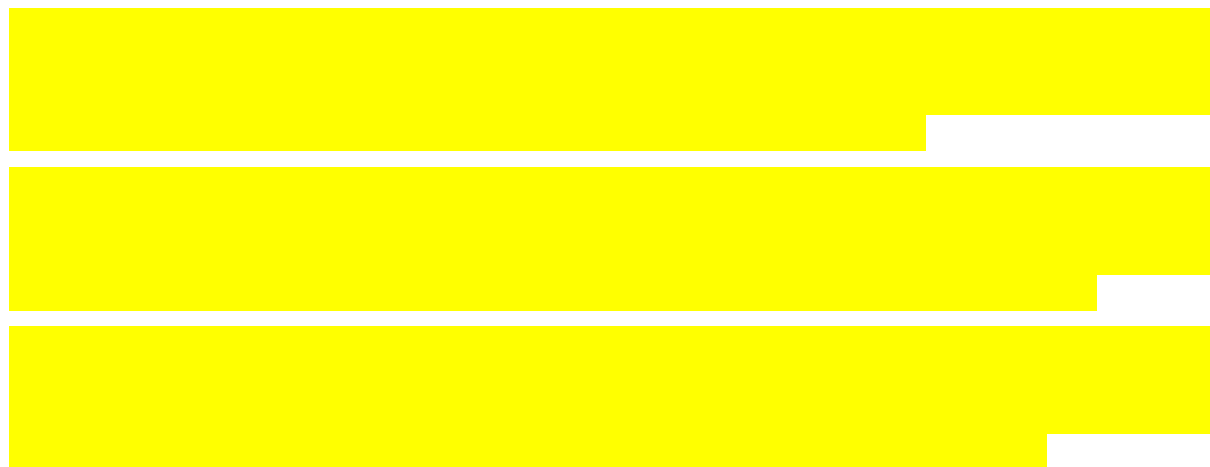
Założono, że po objęciu refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w ramach programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące dla istniejącego programu lekowego leczenia RCC.

Oprócz kosztów wnioskowanego schematu terapeutycznego oraz technologii stosowanych w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (sunitynib, pazopanib) uwzględniono również koszty leków stosowanych w kolejnych liniach po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii RCC.

Wyniki CUA przedstawiono odpowiednio dla porównania PEM + AKS vs SUN oraz PEM + AKS vs PAZ dla poszczególnych analizowanych populacji (ogólnej, rokowania korzystnego oraz rokowania pośredniego/niekorzystnego).

#### Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

Populacja ogólna



Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. W populacji ogólnej cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [redacted] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS

Populacja rokowania korzystnego



[REDACTED]

[REDACTED]

W populacji rokowania korzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [REDACTED] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS.

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia sunitynibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [REDACTED] w wariancie nieuwzględniającym RSS oraz [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS.

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Populacja ogólna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskodawca nadmienił, iż w przypadku niektórych wersji analizy w wariancie bez RSS dla porównania wnioskowanej terapii z pazopanibem nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej (stosowanie technologii nie jest kosztowo efektywne nawet przy zerowej cenie) — w takim przypadku

nie podawano ceny progowej. [REDACTED]

W populacji ogólnej cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS.

Populacja rokowania korzystnego

W populacji rokowania korzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego cena zbytu netto pembrolizumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia pazopanibem) jest równy wysokości progu (147 024 PLN/QALY), wynosi [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. W scenariuszu A testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. W scenariuszu B analizowano wpływ opcjonalnych zestaw użyteczności na ostateczny wynik. Natomiast w scenariuszu C testowano wpływ zmiany struktury leków stosowanych w II linii leczenia RCC po niepowodzeniu terapii I rzutu na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości odpowiednio dla porównania PEM + AKS vs SUN oraz PEM + AKS vs PAZ, dla poszczególnych ocenianych populacji.

#### Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

##### Populacja ogólna

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała,

[Redacted]

[Redacted]

##### Populacja rokowania korzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazała,

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazała, [REDACTED]

[REDACTED]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Populacja ogólna

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji ogólnej wykazała, [REDACTED]

[REDACTED]

Populacja rokowania korzystnego

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazała, [REDACTED]

[REDACTED]

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego



Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, [REDAKTOWANE]

Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, podsumowanie wyników dla poszczególnych populacji przedstawiono poniżej.

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs sunitynib

Populacja ogólna

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują [REDAKTOWANE]

Populacja rokowania korzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazują [REDAKTOWANE]

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują [REDAKTOWANE]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib

Populacja ogólna

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji ogólnej wykazują [REDAKTOWANE]

Populacja rokowania korzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania korzystnego wykazują [REDAKTOWANE]

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego wykazują [REDAKTOWANE]

### Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej związane są z następującymi kwestiami:

- brak badań typu head-to-head porównujących przedmiotowy produkt leczniczy z pazopanibem w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym jasnokomórkowym zaawansowanym rakiem nerki, co stanowi główne ograniczenie analizy.
- kwestia wyboru kolejnych terapii, w przypadku niepowodzenia leczenia terapią skojarzoną pembrolizumabem z aksytynibem lub komparatorami. W niniejszej analizie strukturę leków stosowanych w II linii leczenia RCC przyjęto w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Według wnioskodawcy szacunki te oparte są tym samym na analizie danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, stanowią więc rzetelne przybliżenie rzeczywistości. Dodatkowo, zgodnie z wynikami ankiety, niemal 90% pacjentów stosujących wnioskowaną terapię w drugiej linii leczenia otrzymywać będzie terapię wiążącą się z najwyższymi kosztami wśród analizowanych terapii II rzutu (wpływa to na wzrost kosztów całkowitych i kosztów inkrementalnych, w związku z czym, z punktu widzenia wyników, jest podejściem konserwatywnym).
- konieczność ekstrapolacji długoterminowego OS na podstawie dostępnych danych z badania klinicznego. W oparciu o dopasowanie krzywej parametrycznej do danych OS, z grupy pacjentów stosujących terapię skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem w badaniu KEYNOTE-426, dwie funkcje parametryczne dały wiarygodną klinicznie długoterminową ekstrapolację krzywej przeżycia całkowitego. Niepewność niniejszego parametru została uwzględniona w ramach PSA. Niemniej brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności stanowi ograniczenie analizy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Ze względu na fakt, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W związku ze znikomym współpłaceniem pacjenta oraz faktem, iż wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego, wnioskodawca nie przeprowadził analiz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej w wariantcie podstawowym oszacowano [REDACTED]

Populacja ogólna

W przypadku wariantu podstawowego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnieniem RSS [REDACTED]

Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnieniem RSS [REDACTED]

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu podstawowego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia RSS łączne [REDACTED]

W przypadku wariantu podstawowego z uwzględnieniem RSS

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant minimalny i maksymalny, poniżej przedstawiono przyjęte założenia oszacowań oraz wyniki dla analizowanych populacji.

Wariant minimalny

Populacja ogólna

W przypadku wariantu minimalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnieniem RSS

Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnieniem RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu minimalnego w populacji rokowania pośredniego/niekorzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu minimalnego z uwzględnieniem RSS

Wariant maksymalny

W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości wielkość populacji docelowej oszacowano, na podstawie danych NFZ uwzględniając najnowsze dostępne dane — dla pierwszego półrocza 2019 roku. Zgodnie z tymi danymi w I półroczu 2019 roku 1 520 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku stosowanego w leczeniu I linii jasnokomórkowego RCC.

Populacja ogólna

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji ogólnej bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnieniem RSS

Populacja rokowania korzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania korzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnieniem RSS

Populacja rokowania pośredniego/niekorzystnego

W przypadku wariantu maksymalnego w populacji rokowania pośredniego niekorzystnego bez uwzględnienia RSS

W przypadku wariantu maksymalnego z uwzględnieniem RSS

*Ograniczenia*

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy są związane z następującymi aspektami:

- Oszacowanie przyszłych udziałów pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym w rynku leków w scenariuszu nowym zostało określone na podstawie opinii ekspertów, zatem są to wartości obarczone niepewnością.
- Część założeń została oparta o wyniki badania ankietowanego, przeprowadzonego przez wnioskodawcę, bez udostępnienia informacji, którzy eksperci brali w nim udział.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

## Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni nie zgłosili zastrzeżeń do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania pozwalają na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Keytruda we wszystkich rozpatrywanych wariantach analizy wpływu na budżet.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, które opisują aktualne standardy postępowania w leczeniu raka nerki:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), polskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020), europejskie;
- European Association of Urology (EAU 2020), europejskie;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019), brytyjskie;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020), amerykańskie;
- National Cancer Institute (NCI 2020), amerykańskie.

Podsumowując, wytyczne ESMO 2020 rekomendują terapię skojarzoną pembrolizumabu z aksytynibem w terapii nieleczonego wcześniej zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki [kategoria 1A], niezależnie od rokowania wg IMDC. Według ESMO 2020 terapia ma istotny pozytywny wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Wytyczne EAU 2020 zalecają standardowe wykorzystanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu jasnokomórkowego metastatycznego raka nerki [kategoria 1B], niezależnie od grupy rokowniczej IMDC. Zgodnie NCCN 2020 terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu z aksytynibem jest preferowana w leczeniu raka nerki o jasnokomórkowej histologii niezależnie od rokowania [kategoria 2A]. Wytyczne NCI 2020 zalecają stosowanie skojarzenia pembrolizumab + aksytynib w leczeniu I-linii RCC w stadium IV (typy T4, każde N, M0; każde T, każde N, M1) – pacjenci w tym stadium mają bardzo małe szanse na wyleczenie. Natomiast wytyczne NICE 2019 nie wymieniają pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem jako opcji leczenia raka nerki.

W polskich wytycznych terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu i aksytynibu nie jest uwzględniona, co wynika z faktu, że wytyczne PTOK pochodzą z 2013 roku, natomiast pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu raka nerki został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2019 roku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w tym:

2 pozytywne warunkowe

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020 Szkocja – w uzasadnieniu wskazano, że SMC dopuszcza pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem do ograniczonego wykorzystania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych. Jako ograniczenie wskazano, że terapia pembrolizumabem nie może trwać dłużej niż dwa lata.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Kanada 2016 – w uzasadnieniu wskazano, że pCODR Expert Review Committee warunkowo rekomenduje refundację pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym RCC jako leczenie pierwszego rzutu, pod warunkiem poprawy kosztowej efektywności do akceptowalnego poziomu.

oraz 1 rekomendację negatywną

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020 Wielka Brytania – w uzasadnieniu wskazano m.in., że pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem nie jest rekomendowany, ponieważ nie spełnia kryteriów NICE dotyczących m.in. efektywności kosztowej.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1698.2019.44.DK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Keytruda, pembrolizumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.
2. Raport nr OT.4331.30.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17 września 2020 r.