



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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 nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i wnioskuje o jego poprawienie, w celu nieprzekraczania progu opłacalności kosztowej w porównaniu z pazopanibem.*

*Rada uważa, że do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem oraz stanem funkcjonalnym w skali WHO 0-1.*

*Rada uważa za konieczne monitorowanie pacjentów w trakcie realizacji programu lekowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Rak nerkowo-komórkowy (ang. renal cell carcinoma; RCC) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych. Stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Leczeniem z wyboru usunięcie chirurgiczne. Radioterapia stosowana jest tylko jako leczenie paliatywne (łagodzenie bólu). Klasyczna chemioterapia nie jest stosowana rutynowo. Obecnie w Polsce stosuje się w RCC sunitynib, pazopanib oraz temsyrolimus (w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”). Zalecany leczeniem nieoperacyjnego RCC jest immunoterapia. Należy do niej wnioskowany produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab; PEM), który wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym 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.*



### Dowody naukowe

Analiza skuteczności oparta została na porównaniu bezpośrednim terapii skojarzonej pembrolizumabu i aksytynibu (PEM+AXI) vs sunitynib (jedno badanie 3 fazy Rini 2020; KEYNOTE-426) oraz na porównaniu pośrednim z pazopanibem (PAZ) - 2 badania (Motzer 2013 i Escudier 2014).

W badaniu KEYNOTE-426 wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS o 4 miesiące i OS o 10 mies. w całej populacji pacjentów z RCC (zmniejszenie ryzyka śmierci o 47%), a także u chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym, w grupie PEM+AXI. Wykazano również, że terapia PEM+AXI jest istotnie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej oraz w grupach o pośrednim i niekorzystnym ryzyku, w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi całkowitej na leczenie, odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępu choroby. W populacji o korzystnym rokowaniu wydłużenie OS i PFS nie było znamienne statystycznie (ryzyko odpowiednio 0,64 (0,24-1,68) i 0,81 (0,53-1,24). W abstrakcie konferencyjnym (Plimack 2020) raportowano 24 miesięczne przeżycie całkowite, które było istotnie 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. Wykazano również istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi częściowej. Nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań, porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z jednym z komparatorów; porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z SUN (badanie KEYNOTE-426). Było to badanie RCT, ale cechujące się wysokim ryzykiem, związanym z zaślepieniem badaczy i pacjentów oraz wysokim ryzykiem błędu systematycznego dla kluczowych domen. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla skojarzenia PEM + AXI vs PAZ możliwe było wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością, jednak mimo tego, że w porównaniach pośrednich akumulują się błędy w łączonych porównaniach, uzyskano istotność statystyczną dla pierwszorzędowych punktów końcowych. W bazach ClinicalTrials.gov oraz ClinicalTrialsRegister.eu nie ma badania porównującego PEM + AXI z PAZ, więc nie można spodziewać się wkrótce odpowiedzi na ww wątpliwości.

Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy jednego badania (PISCES) typu cross-over, gdzie pacjenci przyjmowali losowo PAZ w okresie 1, a następnie

SUN w okresie 2 lub odwrotnie. Jednak konstrukcja badania nie wpłynęła na wnioski, ponieważ w analizie skuteczności wykorzystano jedynie wyniki z pierwszej części badania (do momentu zmiany leczenia). Jako dodatkowe ograniczenia, trzeba wymienić:-badanie uwzględnione w porównaniu bezpośrednim oraz jedno z badań, uwzględnionych w porównaniu pośrednim (COMPARZ), zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, zaś-w jednym z badań (COMPARZ) nie podano precyzyjnie horyzontu badania. Nie porównano skuteczności klinicznej przedmiotowej terapii z temsyrolimusem, który jest refundowany w Polsce.

Dodatkowo, nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia PEM + AXI, co wynika z rejestracji leku w 2019 r.

Wykazano istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych (AE) u pacjentów stosujących PEM + AXI, niż w grupie leczonych SUN (AE 3 stopnia 75,8% vs 70,6).

Wytyczne ESMO 2020 rekomendują terapię skojarzoną pembrolizumabu (PEM) z aksytynibem (AKS) w leczeniu nieleczonego wcześniej zaawansowanego jasno-komórkowego raka nerki [kategoria 1A], niezależnie od rokowania. Wytyczne EAU 2020 zalecają standardowe wykorzystanie pembrolizumabu, w skojarzeniu z aksytynibem, w leczeniu jasno-komórkowego metastatycznego raka nerki [kategoria 1B]. Wg NCCN terapia z wykorzystaniem pembrolizumabu z aksytynibem jest preferowana w leczeniu raka nerki o jasno-komórkowej histologii, niezależnie od rokowania [kategoria 2A]. Wytyczne NCI 2020 zalecają stosowanie skojarzenia pembrolizumab + aksytynib w leczeniu I-linii RCC w stadium IV.

#### Problem ekonomiczny

Opłacalność kosztowa pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem vs sutent.

W populacji ogólnej, podobnie jak w grupie rokowania korzystnego i pośredniego/niekorzystnego, ICUR oszacowano na poziomie [redacted]

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem vs pazopanib.

W populacji ogólnej, podobnie jak w grupie rokowania korzystnego i pośredniego/niekorzystnego, ICUR oszacowano na poziomie [redacted]

W przypadku wariantu podstawowego, w populacji ogólnej RCC, [redacted]

Odnaleziono 2 pozytywne (z ograniczeniami) rekomendacje refundacyjne (SMC 2020, CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (NICE 2020).

### Główne argumenty decyzji

Leki są zarejestrowane w omawianym wskazaniu.

W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużanie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab.

Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy. Wysoki koszt terapii i ogromne wydatki płatnika wskazują na konieczność ograniczenia populacji i poprawienia

Argumentami za istotnym obniżeniem ceny leku są ograniczenia dowodów naukowych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, w tym m.in.:

1. Bezpośrednie porównanie terapii PEM+AXI vs SUN opiera się w zasadzie tylko na jednym badaniu (KEYNOTE-426);
2. Dowody naukowe skuteczności PEM+ AXI pochodzą z zaplanowanej analizy pośredniej, po roku leczenia, badania III fazy (KEYNOTE 426), w którym nie wykazano poprawy OS i PFS w populacji północno-amerykańskiej;
3. Znaczne ograniczenia porównania pośredniego PAZO z wnioskowaną terapią, w 2 badaniach klinicznych;
4. Brak porównania skuteczności leku z refundowanym w Polsce temsyrolimusem;

Dodatkowo, terapia jest refundowana w RCC, a stanowisko NICE odnośnie do refundacji PEM+AXI jest negatywne.

### Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że nie wnioskowano o omówienie aksytynibem, który jest elementem terapii skojarzonej z wnioskowanym leczeniem.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.30.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)«”. Data ukończenia: 17.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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