



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku  
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach  
programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Zdaniem Rady Przejrzystości RSS powinien zostać pogłębiony z uwagi na niepewność oszacowań dotyczących wielkości leczonej populacji.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce, a zgodnie z danymi z 2019 roku stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i był drugą przyczyną zgonów nowotworowych (za rakiem płuca). Trójjemny rak piersi stanowi szczególnie niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Komparatorem dla ocenianej technologii jest chemioterapia refundowana w Polsce (m.in. doksorubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid, paklitaxel oraz karboplatyna).*

*Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 wzmacniając odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Przedmiotowe wskazanie jest zgodne z ChPL.*

Dowody naukowe

*Do analizy klinicznej włączono badanie Keynote-522 na podstawie publikacji Schmid 2020 oraz Schmid 2022. Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wpłynęło istotnie statystycznie na: większy*

odsetek pacjentów osiągający całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR; OR=1,75 [95%CI: 1,24; 2,48], p=0,001), zwiększenie przeżycia wolnego od zdarzeń (HR=0.63; (95%CI: 0,48 to 0,82); p<0.001), a nieistotnie statystycznie na zwiększenie przeżycia całkowitego (HR=0,72; (95%CI: 0,51-1,02)). Należy jednak zauważyć, że polska populacja pacjentek (w porównaniu z populacją w badaniu) charakteryzowała się wyższą medianą wieku w momencie diagnozy oraz niższym przeżyciem całkowitym, dlatego istnieje ryzyko, że skuteczność pembrolizumabu w populacji polskiej, będzie niższa niż obserwowana w badaniu klinicznym Keynote-522.

W zakresie bezpieczeństwa najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach badania to anemia oraz neutropenia, a istotne różnice między interwencjami dotyczyły częstości występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym: ogółem (OR=3,94 (95%CI: 2,79–5,58) p<0,001), w tym  $\geq 3$  stopnia (OR=14,25 (95%CI: 5,21–39,02) p<0,001).

Pembrolizumab rekomendowany jest w najnowszych wytycznych w leczeniu okołooperacyjnym NCCN i wytycznych ASCO. Zalecenia odnoszą się do trójjemnego raka piersi wysokiego ryzyka, przy czym kryterium to odnosi się do chorych w stadium II-III.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią jest droższe i skuteczniejsze. Analiza wrażliwości wskazuje na niepewność oszacowania ICUR. Oszacowania wskazują również na wysokie dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego. Dodatkowo, wpływ na budżet płatnika publicznego będzie systematycznie wzrastał w kolejnych latach w przypadku wprowadzenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu głównie z powodu zwiększania odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne dotyczące rekomendacji refundacyjnych ocenianej technologii medycznej (HAS 2022, NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych metody leczenia w ww. wskazaniu. W jednej rekomendacji (CADTH 2022) leczenie dorosłych pacjentów z trójjemnym rakiem piersi zalecane jest jedynie we wczesnym stadium choroby.

#### Główne argumenty decyzji

- Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby.

- *Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.*

#### **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 2022 r., poz. 463), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: WS.4231.3.2022 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) we wskazaniu: Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu”; data ukończenia 05.12.2022 r.