



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Keytruda (pembrolizumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie uzupełniające pacjentów  
z rakiem nerki (ICD-10 C64)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.62.2022

Data ukończenia: 9.02.2023 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 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).

**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.1 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).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DF</b>	stan „wolny od choroby” (disease free)
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (disease free survival)
<b>DM</b>	stan „odległe przerzuty” (distant metastases)
<b>EBRT</b>	radioterapia wiązką zewnętrzną (external-beam radiation therapy)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GHS/QoL</b>	ogólny stan zdrowia/jakość życia (global health status/quality of life)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IVRS</b>	interaktywny system odpowiedzi głosowej
<b>IWRS</b>	zintegrowany system odpowiedzi internetowej
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LR</b>	stan „regionalny nawrót” (locoregional recurrence)
<b>LSM</b>	metoda najmniejszych kwadratów (least-squares method)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NED</b>	brak dowodów choroby (no evidence of disease)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NSS</b>	częściowa nefrektomia (nephron sparing surgery)
<b>NW</b>	nie wyznaczono
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PEM</b>	pembrolizumab
<b>PF</b>	sprawność fizyczna
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCC</b>	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse event)

<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TRAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse event)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32

---

4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>51</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>69</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 3.11.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.914.2022.28.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 (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126
  - Wnioskowane wskazanie:
    - „Leczenie uzupełniające 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
- 

Proponowana cena zbytu netto:

– ██████████

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

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.  
ul. Chłodna 51,  
00-867 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 3.11.2022 r., znak PLR.4500.914.2022.28.KKL (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.12.2023 r., znak OT.4231.62.2022.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.12.2023 r.

Pismem z dnia 4.01.2023 r., znak OT.4231.62.2022.KO.17. Agencja wezwała wnioskodawcę do ponownego uzupełnienia przekazanych analiz z uwagi na brak spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.01.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED] Warszawa 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022 ([REDACTED])
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda (pembrolizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.62.2022.KO.17

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego i wnioskowane wskazanie

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02: inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	pembrolizumab
Droga podania	włew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (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. Produkt leczniczy Keytruda 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 mikrośrodkowisku guza.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową;</p> <p>2) pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (ang. NED, No Evidence of Disease):</p> <p>a) pośrednie-wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi,</li> <li>- pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0).</li> </ul> <p>b) wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej N0 i M0,</li> <li>- dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i M0,</li> </ul> <p>c) stadium M1 bez objawów choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutów lub</li> <li>- stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji;</li> </ul> <p>3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki);</p> <p>4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem:</p> <p>a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych,</p> <p>b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych;</p> <p>5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>6) wiek od 18 roku życia;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg skali ECOG;</p>

	<p>10) nieobecność innych nowotworów złośliwych postępujących lub wymagających aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Wyjątek stanowią nowotwory we wczesnym stadium (in situ lub stadium 1) leczone z założeniem radykalnym, przedinwazyjny rak szyjki macicy lub przedinwazyjny rak piersi oraz rak podstawnomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry poddane potencjalnie radykalnej terapii;</p> <p>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia systemowego (tj. leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych) w ciągu ostatnich dwóch lat (terapia substytucyjna tyroksyną, insuliną lub kortykosteroidami z powodu niedoczynności przysadki/kory nadnerczy jest dozwolona);</p> <p>12) brak niedoborów odporności i niestosowanie przewlekłe systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 7 dni przed rozpoczęciem leczenia);</p> <p>13) wykluczenie czynnych zakażeń wymagających leczenia systemowego;</p> <p>14) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Źródło: ChPL Keytruda, Wniosek refundacyjny

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA 17.07.2015
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi <math>\geq 50\%</math> i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq 1\%</math>, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, <i>autologous stem cell transplant</i>), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wyn k pozytywny (ang. CPS, <i>Combined Positive Score</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 10</math>.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq 1</math>.</p>

	<p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq</math> 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p><b>Produkt leczniczy KEYTRUDA jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.</b></p> <p><b><u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)</u></b></p> <p><b><u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;</li> <li>- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.</li> </ul> <p><b><u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;</li> <li>- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.</li> </ul> <p><b><u>Rak przełyku</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 10.</p> <p><b><u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p><b><u>Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p><b><u>Rak szyjki macicy</u></b></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 1.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Keytruda

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach nowego programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0, Pembrolizumab.

## 3.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziałach 1-4 APD wnioskodawcy.

##### Definicja

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Źródło: raport OT.4231.61.2021

## Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM<sup>1</sup>);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman<sup>2</sup>, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhidraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*).

Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania:

- 1) ocena w skali Karnofsky'ego<sup>3</sup> <80% (przedstawiona poniżej);
- 2) brak wcześniejszej nefrektomii;
- 3) występowanie niedokrwistości;
- 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > górnej granicy 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 (≥3 czynników) rokowania.

**Tabela 4. Kategorie rokownicze według MSKCC**

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

**Tabela 5. Skala sprawności Karnofsky'ego – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii, wartości punktowe od 100 do 0 (zgon)**

Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego

<sup>1</sup> system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych; akronim słów: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy), system określa wie kość guza pierwotnego (usytuowanie, zajęcie okolicznych struktur – naciekanie masy nowotworowej), przerzuty w węzłach chłonnych (odległość zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych), obecność zmian wtórnych w narządach innych niż pierwotne – przerzuty

<sup>2</sup> skala Fuhrmana wykorzystywana jest wyłącznie w klasyfikacji raków jasnokomórkowych nerki i nie znajduje zastosowania w innych typach histologicznych raka nerki. Stopień 1 w klasyfikacji oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4 w skali Fuhrmana oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem. Stopnie 2-4 są pośrednimi stadiami zmian histopatologicznych.

<sup>3</sup> D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," In: C. M. MacLeod, Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.

Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia

Skala IMDC<sup>4</sup> (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego (ang. *checkpoint inhibitors*), w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach.

Skala obejmuje ocenę 6 parametrów:

- 1) stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego:
  - punkt za każdy wynik poniżej 80% – odczuwalne dolegliwości i objawy choroby zasadniczej;
- 2) stężenie hemoglobiny:
  - punkt za każdy wynik poniżej dolnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 120 g/L lub 12 g/dl);
- 3) czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów:
  - punkt za czas rozpoznania poniżej jednego roku;
- 4) skorygowane stężenia wapnia:
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 10,2 mg/dL);
- 5) liczbę płytek krwi:
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 400 000 komórek/ $\mu$ L);
- 6) liczbę neutrofilii we krwi obwodowej:
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około  $7,0 \times 10^9/L$ ).

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania:

- 0 pkt – korzystne rokowanie z medianą przeżycia 43,2 miesiąca
- 1-2 pkt – pośrednia kategoria rokownicza z medianą przeżycia 22,5 miesiąca
- 3-6 pkt – niekorzystna kategoria rokownicza z medianą przeżycia 7,8 miesiąca.

Źródło: raport OT.4231.61.2021

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2015-2022 odnotowano odpowiednio: 40 090, 41 075, 42 134, 43 433, 45 424, 42 898, 44 307 oraz 34 067 pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z rakiem nerki (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C64. W latach 2015-2022 zrealizowano świadczenie „5.51.01.0011000 - Nefrektomia i inne duże zabiegi nerek” odpowiednio u: 4 589, 4 642, 4 566, 5 000, 5 176, 4 548, 5 082 oraz 2 642 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C64.

<sup>4</sup> Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826129.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10	Liczba pacjentów ≥18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C64	Liczba pacjentów ≥18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C64, u których zrealizowano świadczenie „5.51.01.0011000 - Nefrektomia i inne duże zabiegi nerek”
2015	40 090	4 589
2016	41 075	4 642
2017	42 134	4 566
2018	43 433	5 000
2019	45 424	5 176
2020	42 898	4 548
2021	44 307	5 082
2022	34 067	2 642

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg eksperta klinicznego

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka nerki (ICD-10 C64)	Okolo 16000 (M – 9000 / K – 7000)*	Okolo 5000 (M – 3000 / K – 2000)*	
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka nerki (ICD-10 C64) z komponentą jasnokomórkową	Okolo 13000**	Okolo 4000**	
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka nerki (ICD-10 C64) z komponentą jasnokomórkową, którzy mogą zostać zakwalifikowani do radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii		Okolo 1800^	
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka nerki (ICD-10 C64) z komponentą jasnokomórkową, którzy mogą zostać zakwalifikowani do radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z pośrednio wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy lub w stadium M1 NED		500^^	
Dorośli pacjenci z rozpoznaniem raka nerki (ICD-10 C64) z komponentą jasnokomórkową, którzy mogą zostać zakwalifikowani do radykalnej lub oszczędzającej nefrektomii z pośrednio wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy lub w stadium M1 NED, spełniający warunki włączenia do programu lekowego		250^^^	50%^^^

Źródło:

\* Krajowy Rejestr Nowotworów

\*\* Rak jasnokomórkowy stanowi około 80% wszystkich nowotworów nerkowokomórkowych

^ Radykalna lub oszczędzająca nefrektomia może być rozważana u około 2400 chorych, ale u części chorych może być stosowana aktywna obserwacja oraz istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego.

^^ Oszacowanie własne

^^^ Oszacowanie własne z uwzględnieniem przeciwwskazań do immunoterapii

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:



- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://onkologia.zalaczenia.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 19-20.01.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Keytruda został zarejestrowany w leczeniu pooperacyjnym raka nerki przez EMA w dn. 27.01.2022 r. oraz przez FDA w dn. 17.11.2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia kliniczne opracowane przez 6 organizacji: NCCN 2023, NCI 2021, PTOK 2021, ESMO 2021, EAU 2021.

Dotychczasowym postępowaniem u pacjentów z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) była obserwacja. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują pembrolizumab jako opcję terapeutyczną zalecaną w leczeniu adjuwantowym raka nerki po częściowej lub całkowitej nefrektomii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Amerykańskie wytyczne NCCN 2023 i NCI 2021 wskazują również na możliwość zastosowania sunitynibu, jednak to zalecenie ma niski poziom rekomendacji, a ponadto EMA nie zarejestrowała sunitynibu w tym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023 (USA)	<p><u>Leczenie RCC w stadium II (T2(a, b), N0, M0) po częściowej lub całkowitej nefrektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> (jasnokomórkowe guzy w stadium 4 z lub bez cech sarkomatoidalnych)</li> <li>• Obserwacja</li> </ul> <p><u>Leczenie RCC w stadium III (T1, N1, M0; T2(a, b), N1, M0; T3, N0, M0; T3(a, b, c), N1, M0) po częściowej lub całkowitej nefrektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologia jasnokomórkowa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b></li> <li>○ Obserwacja</li> <li>○ Leczenie adjuwantowe sunitynibem (kategoria 3)</li> </ul> </li> <li>• Histologia bez cech jasnokomórkowych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Obserwacja</li> <li>○ Badania kliniczne</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji  2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji  2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji  3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
EAU 2022 (Europa)	<p>Nie należy proponować leczenia adjuwantowego sorafenibem, pazopan bem, ewerolimusem, girentuksymabem ani aksytynibem. (rekomendacja silna)</p> <p>Nie należy proponować leczenia adjuwantowego sunitynibem pacjentom po chirurgicznym usunięciu jasnokomórkowego RCC z wysokim ryzykiem nawrotu. (rekomendacja słaba)</p> <p>Należy zaproponować leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> pacjentom z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii z zamiarem wyleczenia z ryzykiem nawrotu zdefiniowanym w badaniu (pT2 G4 lub pT3 każde G; pT4 każde G; pN+ każde G). (rekomendacja słaba)</p> <p><i>Siła rekomendacji: siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie <a href="https://uroweb.org/guidelines">www: https://uroweb.org/guidelines</a></i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2022 (Wielka Brytania)	<p>Obecnie nie ma powszechnie akceptowanego standardowego leczenia uzupełniającego raka nerki. Większość nowotworów można usunąć poprzez całkowitą lub częściową nefrektomię. Po resekcji ocenia się stopień zaawansowania. Ryzyko nawrotu jest większe w nowotworach o wyższym stopniu złośliwości. Celem leczenia uzupełniającego jest zapobieganie nawrotom i potencjalnej progresji do zaawansowanej (nieoperacyjnej lub przerzutowej) choroby. Dlatego NICE zaleca stosowanie <b>pembrolizumabu</b> jako leczenia uzupełniającego po częściowej lub całkowitej nefrektomii u osób z rakiem nerkowokomórkowym o zwiększonym ryzyku nawrotu.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
NCI 2022 (USA)	<p><u>Leczenie RCC w stadium II (T2(a, b), N0, M0):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Radykalna nefrektomia;</li> <li>2. Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> po radykalnej nefrektomii (pacjenci wysokiego ryzyka nawrotu);       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nefrektomia przed lub po radioterapii wiązkami zewnętrznymi – EBRT (leczenie paliatywne) (wybrani pacjenci);</li> </ol> </li> <li>2. Częściowa nefrektomia (wybrani pacjenci);</li> <li>3. EBRT;</li> <li>4. Embolizacja tętnic (leczenie paliatywne);</li> <li>5. Badania kliniczne.</li> </ol> <p><u>Leczenie RCC w stadium III (T1, N1, M0; T2(a, b), N1, M0; T3, N0, M0; T3(a, b, c), N1, M0):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Radykalna nefrektomia;</li> <li>2. Przedoperacyjna embolizacja i radykalna nefrektomia;</li> <li>3. Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> lub sunitynibem po radykalnej nefrektomii;</li> <li>4. EBRT (leczenie paliatywne);</li> <li>5. Embolizacja guza (leczenie paliatywne);</li> <li>6. Nefrektomia paliatywna;</li> <li>7. Przed- lub pooperacyjna ERBT i radykalna nefrektomia;</li> <li>8. Badania kliniczne zastosowania adjuwantowego interferonu-alfa.</li> </ol> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
PTOK 2021 (Polska)	<p><u>Uzupełniające leczenie systemowe</u></p> <p>U chorych na jasnokomórkowego RCC należących do grupy wysokiego ryzyka nawrotu po usunięciu guza nerki (częściowa nefrektomia (NSS)/nefektomia) należy stosować 12-miesięczne leczenie uzupełniające <b>pembrolizumabem</b> (I, A).</p> <p>U chorych na przerzutowego, jasnokomórkowego RCC po metastazektomii wszystkich ognisk oligoprzerzutowych należy zastosować 12-miesięczne leczenie uzupełniające <b>pembrolizumabem</b> (I, A).</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p>
ESMO 2019 (eUpdate 2021) (Europa)	<p>Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> należy rozważyć jako opcjonalne u pacjentów z operacyjnym jasnokomórkowym RCC średniego lub wysokiego ryzyka (zgodnie z kryteriami włączenia do badania) po ocenie potencjalnych odległych działań niepożądanych [I, C]. Oczekiwane są pełne dane dotyczące analizy OS. Leczenie należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od operacji i kontynuować do 1 roku.</p> <p>W populacji M1 NED, standardem postępowania u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w ciągu roku od nefrektomii, jest terapia systemowa oparta na anty-PD-1 [I, A].</p> <p>Metastazektomia jako alternatywa dla terapii systemowej u pacjentów z chorobą synchroniczną lub wczesnymi oligoprzerzutami zwykle nie jest zalecana [I, D] i wymaga decyzji zespołu wielodyscyplinarnego.</p> <p>Leczenie adjuwantowe <b>pembrolizumabem</b> można zaproponować pacjentom po całkowitej resekcji oligoprzerzutowej choroby [II, B].</p> <p>Nie należy proponować częściowej resekcji pacjentom z oligoprzerzutami [III, D].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nierekomendowany.</i></p> <p><i>E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nierekomendowany.</i></p>

Skróty: EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external-beam radiation therapy); NED – brak dowodów na obecność choroby (ang. no evidence of disease); NSS – częściowa nefrektomia (ang. nephron sparing surgery); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydełko Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	Obserwacja	Brak	Brak aktywnego leczenia Sunitynib (Technologia nierefundowana (rejestracja FDA))
<b>Technologia najtańsza</b>	Obserwacja	-	Brak aktywnego leczenia
<b>Technologia najskuteczniejsza</b>	-	-	-
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	Obserwacja po nefrektomii jest postępowaniem biernym.	Brak opcji leczenia adjuwantowego	Sunitynib jest lekiem zarejestrowanym przez FDA w leczeniu uzupełniającym u chorych na jasnokomórkowego raka nerki dużego ryzyka nawrotu (co najmniej pT3 lub N+) na podstawie wyników badania III fazy S-TRAC wskazujących na istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu w porównaniu do obserwacji (HR 0,76; mediana DFS 6,8 vs. 5,6 mies.; różnica po 5 latach 8 pkt %, bez wpływu na czas całkowitego przeżycia). Inne badania II fazy (ASSURE) pomimo zachęcających wyników analizy etapowej po dłuższej obserwacji nie potwierdziło wpływu sunitynibu (albo sorafenibu) na rokowanie. Nie wykazano także poprawy rokowania po zastosowaniu pazopanibu (badanie PROTECT) oraz po aksytynibie (badanie ATLAS). Wyniki te nie były wystarczająco przekonujące, aby sunitynib stał się standardem i nie jest refundowany ze środków publicznych.
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	Sytuacja mogłaby ulec poprawie w przypadku: (1) ograniczenia narażenia na działanie dymu tytoniowego i występowania otyłości (czynniki ryzyka) oraz (2) wykrywania raka nerkowokomórkowego w stadium mniej zaawansowanym (częstsze wykonywanie ultrasonografii lub innych badań obrazowych jamy brzusznej w przypadku nieswoistych objawów).	Wprowadzenie refundacji leczenia pembrolizumabem	-
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	Problemy mogą być związane z: (1) niewłaściwym postępowaniem u chorych z powikłaniami immunoterapii oraz (2) niedostateczną dostępnością i wykorzystaniem możliwości miejscowego leczenia przerzutów za pomocą radioterapii stereotaktycznej.	Leczenie objawów ubocznych terapii pembrolizumabem	Wynik badania KEYNOTE-654 wskazuje na podobny zysk w DFS (HR 0,68; różnica po 2 latach 9 pkt %) jak po zastosowaniu sunitynibu w badaniu S-TRAC. Liczba zgonów jest niewystarczająca dla dokonania oceny wpływu leku na czas ogólnego przeżycia. Badanie KEYNOTE-654 ma – jak

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydełko Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			<p>dotychczas - dużo krótszy czas obserwacji niż S-TRAC (mediana tylko 24 miesiące).</p> <p>W połowie roku 2022 ogłoszono, że po medianie czasu obserwacji 37 miesięcy ipilimumab z nivolumabem zastosowane w leczeniu uzupełniającym (badanie CheckMate 914) nie wpłynęły na poprawę rokowania.</p> <p>Problemem są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- krótki czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-654,</li> <li>- niespójność wyników z badaniem CheckMate 914,</li> <li>- toksyczność leku, w tym toksyczność trwała.</li> </ul>
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	<p>Problemem może być niewłaściwa diagnostyka chorych z podejrzeniem obecności przerzutów.</p>	<p>Nie widzę</p>	<p>Zastosowanie leku u chorych z nawrotem w postaci izolowanych przerzutów/ów do mózgu, bo podaniu stereotaktycznej radioterapii.</p>
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	<p>Większe korzyści mogą odnosić chorzy po nefrektomii i doszczętnym usunięciu przerzutów za pomocą radioterapii stereotaktycznej w porównaniu do chorych bez przerzutów poddawanych wyłącznie nefrektomii.</p>	<p>Brak danych</p>	<p>Być może chorzy z najwyższym ryzykiem nawrotu tj. pacjenci po resekcji przerzutów odległych. Jednak w projekcie programu nie zawarto dosłownego kryterium włączenia z badania KEYNOTE-654 czyli resekcji przerzutu w ciągu roku od wykonania nefrektomii (chorzy M1 NED). Kryterium to – choć dyskusyjne i arbitralne – zawęża jednak grupę do osób o najbardziej agresywnym przebiegu raka i najgorszym rokowaniu i potencjalnie największym zysku z terapii.</p>
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	<p>Mniejsze korzyści (różnica nieznamienna między immunoterapią i obserwacją) dotyczą chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 1% oraz chorych powyżej 65. roku życia.</p>	<p>Pacjenci z innym niż rak jasnokomórkowy utkaniem histologicznym raka nerki</p>	<p>Być może chorzy o najmniejszym bezwzględny ryzyku nawrotu.</p>
<b>Inne uwagi</b>	<p>-</p>	<p>Nie mam uwag</p>	<p>-</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce nie ma substancji czynnych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo	<p><i>Według zebranych wytycznych, obecnie podstawą adjuwantowego leczenia jest leczenie objawowe. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą opcją terapeutyczną u pacjentów w badanym wskazaniu.</i></p> <p><i>W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla pembrolizumabu. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2021 roku [Rozporządzenie MZ 2021], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, głównym komparatorem dla pembrolizumabu w praktyce klinicznej jest placebo.</i></p>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, PEM) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) po zabiegu nefrektomii dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	leczenie pooperacyjne (adjuwantowe po zabiegu nefrektomii) u dorosłych pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki*	badania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka)	-
Interwencja	pembrolizumab (PEM) w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Keytruda]	badania oceniające stosowanie PEM i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych	-
Komparatory	placebo		-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie skuteczności:               <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival, DFS</i>);</li> <li>przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>);</li> <li>odsetek pacjentów żyjących i wolnych od nawrotu choroby;</li> <li>jakość życia;</li> </ul> </li> <li>w zakresie bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenie niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>przerwanie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych;</li> <li>zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>zgon z powodu występowania zdarzeń niepożądanych</li> </ul> </li> </ul>	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;</li> <li>analizy post-hoc dotyczące pacjentów o pośrednio-wysokim i/lub wysokim ryzyku nawrotu choroby;</li> <li>do analizy bezpieczeństwa włączano randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>listy do redakcji;</li> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);</li> <li>analizy post-hoc dotyczące innej subpopulacji niż pacjenci o pośrednio-wysokim i/lub wysokim ryzyku nawrotu choroby;</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)</li> </ul>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne; • opracowania wtórne		
Inne kryteria	publikacja w języku polskim lub angielskim	• doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych • brak publikacji pełno tekstowej	-

\* Z uwagi na przewidywaną niewielką liczbę badań odpowiadającą kryteriom postawionym w PICOS w przeglądzie zrezygnowano z ograniczenia wyszukiwania ze względu na ryzyko nawrotu. Dopiero na etapie wnioskowania zawężono wyniki do populacji zgodnej z wymaganiami.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 20.01.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*pembrolizumab*) oraz wskazania (*renal cell carcinoma, adjuvant*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1.02.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Riaz 2022 i Sathianathen 2022, opublikowane po dacie złożenia wniosku. Odstąpiono od opisywania tych opracowań, ze względu na to, że wyniki dla pembrolizumabu pochodziły wyłącznie z opisanego poniżej badania KEYNOTE-564, a pozostałe substancje włączone do metaanaliz nie stanowią komparatorów w niniejszym wniosku refundacyjnym.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją KEYNOTE-564, dotyczące zastosowania pembrolizumabu (PEM) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym po zabiegu nefrektomii, w porównaniu do placebo (PLC).

Wnioskodawca uwzględnił również jedno opracowanie wtórne – przegląd systematyczny Lauktina 2022. Do publikacji, poza badaniem KEYNOTE-564, którego wyniki przytoczono w niniejszej analizie, nie włączono innych badań dotyczących stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Szczegółowe informacje dotyczące przeglądu Lauktina 2022 przedstawiono w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-564 NCT03142334 (Powles 2022, abstrakt Choueiri 2022, Choueiri 2021, abstrakt Choueiri 2021 PRO) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme	- wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie (251 ośrodków w 21 krajach); - badanie dwuramienne, III fazy; - badanie podwójnie zaślepienie; - randomizowane w stosunku 1:1 (centralnie za pomocą IVRS/IWRS); - pacjenci byli stratyfikowani wg statusu przerzutów (M0 vs M1 NED), grupa M0 również wg statusu ECOG; - hipoteza <i>superiority</i> ; - czas trwania: 30.06.2017 r. – 14.06.2021 r. (ostatnia data)	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> • Pośrednio-wysokie ryzyko, wysokie ryzyko wznowy lub stadium M1 NED ocenione według klasyfikacji TNM i skali Fuhrmana: ○ Pośrednio-wysokie ryzyko: - cecha T2, stopień 4 lub podtyp sarkomatoidalny, N0, M0 - cecha T3, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0 ○ Wysokie ryzyko: - cecha T4, dowolny stopień wg Fuhrmana, N0, M0 - cecha T każdego stopnia, dowolny stopień wg Fuhrmana, N+, M0	<u>Pierwszorzędowy:</u> - DFS  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS, - zdarzenia niepożądane, - EORC-QLQ-C30



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>odcięcia danych; badanie w trakcie);</p> <p>- czas obserwacji: 24 mies. (mediana, data odcięcia 14.12.2020 r.), 30 mies. (mediana, data odcięcia 14.06.2021 r.);</p> <p>- interwencja:</p> <p>grupa badana: pembrolizumab (PEM) w dawce 200 mg, dożylnie co 3 tyg., maks. 17 cykli (ok. 1 rok leczenia);</p> <p>grupa kontrolna: placebo (PLC), sól fizjologiczna dożylnie co 3 tyg., maks. 17 cykli (ok. 1 rok leczenia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o M1 bez cech nowotworu (no evidence of disease, NED): pacjenci zgłaszający się nie tylko z pierwotnym guzem nerki, ale także z litymi, izolowanymi przerzutami do tkanek miękkich, które mogą być całkowicie wycięte: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w momencie nefrektomii lub</li> <li>- w ciągu roku po nefrektomii</li> </ul> </li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (z wyjątkiem nefrektomii lub metastasektomii).</li> <li>• Częściowa nefroprotekcja lub radykalna całkowita nefrektomia (i całkowita resekcja zmian przerzutowych u pacjentów M1 NED) z ujemnymi marginesami chirurgicznymi.</li> <li>• Nefrektomia (i metastasektomia w przypadku M1 NED) <math>\geq 28</math> dni przed podpisaniem świadomej zgody i randomizacja <math>\leq 12</math> tygodni po zabiegu.</li> <li>• Brak guza w ocenie badacza potwierdzony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu i CAP oraz scyntygrafii kości <math>\leq 28</math> dni od randomizacji. Wymagane przesłanie wszystkich skanów do centralnego dostawcy obrazowania i potwierdzenie odbioru przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poważna operacja inna niż nefrektomia i resekcja wcześniej istniejących przerzutów u pacjentów M1 NED mniej niż 12 tygodni przed randomizacją. W przypadku poważnego zabiegu chirurgicznego, konieczne ustąpienie efektów toksyczności i/lub powikłań po interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.</li> <li>- Wcześniejsza radioterapia z powodu RCC.</li> <li>- Istniejące przed rozpoczęciem badania przerzuty do mózgu lub kości.</li> <li>- Resztkowa skrzeplina po nefrektomii w żyłę nerkowej lub żyłę główną.</li> <li>- Rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia (z wyjątkiem nowotworów we wczesnym stadium (rak in situ lub stadium 1) leczone z zamiarem wyleczenia, rak podstawnokomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, rak prostaty in situ lub rak piersi in situ po potencjalnie leczniczej terapii).</li> <li>- Historia dializy bądź aktualnie wymagana dializa.</li> <li>- Historia lub aktualne dowody na jakikolwiek stan, terapię lub nieprawidłowości laboratoryjne mogące zakłócić wyniki badania, zakłócić udział uczestnika w badaniu lub sprawiające, że udział w badaniu nie będzie w najlepszym interesie pacjenta.</li> <li>- Zaburzenia psychiczne lub uzależnienia, mogące zakłócać przebieg badania w opinii badacza.</li> <li>- Wcześniejszy przeszczep litego narządu.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 994 Grupa PEM: 496 Grupa PLC: 498</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa PEM od czasu randomizacji: n=198/496 (40%) (przyczyny: 51 (26%) nawrót choroby, 105 (53%) zdarzenia niepożądane, 26 (13,0%) wycofanie zgody na udział w badaniu, 16 (8%) decyzja lekarza/inne przyczyny.</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Grupa PLC (od czasu randomizacji): n=132/498 (27%) (przyczyny 101 (77%) progresja choroby, 11 (8%) zdarzenia niepożądane, 12 (4,6%) progresja kliniczna, 12 (9%) wycofanie zgody na udział w badaniu, 8 (6%) decyzja lekarza/inne powody	

Skróty: DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*); IVRS – interaktywny system odpowiedzi głosowej; IWRS – zintegrowany system odpowiedzi internetowej; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PEM – pembrolizumab; PLC – placebo; NED – brak dowodów choroby (ang. *no evidence of disease*)

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 3.2.3 oraz 22 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania KEYNOTE-564 zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej z domen. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
KEYNOTE-564	niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do ograniczeń badania KEYNOTE-564 należy przedłużenie naboru pacjentów do badania, co skutkowało cenzorowaniem dużej ilości danych po przekroczeniu dwuletniego okresu obserwacji. Obecnie dostępne wyniki pochodzą z pierwszych z zaplanowanych analiz badania, co wiąże się m.in. z niepełnymi danymi dotyczącymi odsetka definitywnie wyleczonych pacjentów i wpływu na OS. Jak wskazują autorzy publikacji Choueiri 2022 ostateczna analiza OS nastąpi dopiero po odnotowaniu 200 zdarzeniach OS. W zaktualizowanej analizie odnotowano ich tylko 66. Mediany DFS oraz OS nie zostały osiągnięte w żadnej z badanych grup. Porównanie median nie jest jednak konieczne do wnioskowania o skuteczności badanego leku, a dostępne po pierwszej analizie wartości HR dla DFS i OS wskazują na wyraźną przewagę terapii PEM nad placebo.

#### Komentarz analityka Agencji:

Należy również zwrócić uwagę, iż wyniki DFS były raportowane wyłącznie przez badaczy, nie zaś centralnie, co może przekładać się na ich ocenę.

- Dodatkowo badana populacja w badaniu KEYNOTE-564 charakteryzowała się wysoką heterogenicznością pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. Około 86% włączonych do badania pacjentów, zarówno w grupie PEM, jak i placebo, reprezentowało populację M0 o pośrednio-wysokim ryzyku nawrotu choroby, podczas gdy M0 o wysokim ryzyku nawrotu występowało u około 8% z nich. W zaktualizowanej analizie obejmującej 30-miesięczny okres obserwacji zaprezentowano wyniki w zakresie DFS dla każdej z tych populacji.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności PEM w terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki, z wysokim ryzykiem nawrotu po nefrektomii – zidentyfikowano jedno badanie RCT (KEYNOTE-564). Jest to jednak poprawnie zaprojektowane badanie RCT III fazy, o niskim ryzyku błędu systematycznego wg skali Cochrane, obejmujące dodatkowo liczną populację – 994 pacjentów. Należy także zauważyć, iż w praktyce klinicznej brak jest alternatywnej metody leczenia adjuwantowego pacjentów w analizowanym wskazaniu. Dlatego możliwe było wykonanie porównania wyłącznie z placebo, w którym PEM uzyskało istotną statystycznie przewagę w zakresie kluczowych punktów końcowych.

- *Dodatkowo, na dzień przygotowania niniejszej analizy nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania PEM we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż PEM jest technologią nowo zarejestrowaną w analizowanym wskazaniu. Ponadto, na podstawie badań skuteczności eksperymentalnej należy uznać, iż w praktyce klinicznej PEM jest skuteczny w leczeniu adjuwantowym pacjentów z RCC.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość wyników badania KEYNOTE-564. Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie clinicaltrials.gov badanie jest w toku, więc ostateczna analiza danych będzie możliwa dopiero w perspektywie kilku lat. Na podstawie dostępnych obecnie danych uzasadnione wydaje się być stwierdzenie, że stosowanie PEM wydłuża DFS w porównaniu do placebo, jednak nie można jednoznacznie odnieść tego do OS. Oparcie analizy klinicznej wyłącznie na jednym badaniu charakteryzującym się niedojrzałymi danymi ogranicza możliwość pełnego wnioskowania na temat skuteczności pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Należy również podkreślić, iż w rekomendacji NICE z 2022 r. także zwrócono uwagę na niedojrzałe dane z badania KEYNOTE-564, aczkolwiek ostateczna analiza zaplanowana na rok 2024 może nie dostarczyć lepszych danych od tych dostępnych obecnie. Mimo powyższego ograniczenia, komisja NICE uznała, że pembrolizumab obniża ryzyko nawrotu w porównaniu do placebo w ocenianej populacji.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W badaniu KEYNOTE-564 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS). Jako drugorzędowe punkty końcowe wskazano przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO)).

Dane raportowano dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 14 grudnia 2020 r. – mediana czasu obserwacji 24,1 mies. (95%CI: 14,9-41,5) dla obu grup (publikacja Choueiri 2021);
- data odcięcia danych 14 czerwca 2021 r. – mediana czasu obserwacji 30,1 mies. (IQR 20,8-47,5) dla obu grup (publikacja Powles 2022).

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy

Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu raka nerki bądź wystąpienia przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (w ocenie badacza).

Wyniki badania KEYNOTE-564 wykazały IS dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym (HR=0,68, 95%CI: 0,53; 0,87, p=0,002) oraz w 30. miesięcznym okresie obserwacji (HR=0,63, 95%CI: 0,50; 0,80, p<0,0001). Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w żadnej z grup.

**Tabela 14. Oszacowane odsetki pacjentów, którzy przeżyli i pozostawali wolni od nawrotu choroby w populacji ogólnej dla porównania PEM vs PLC**

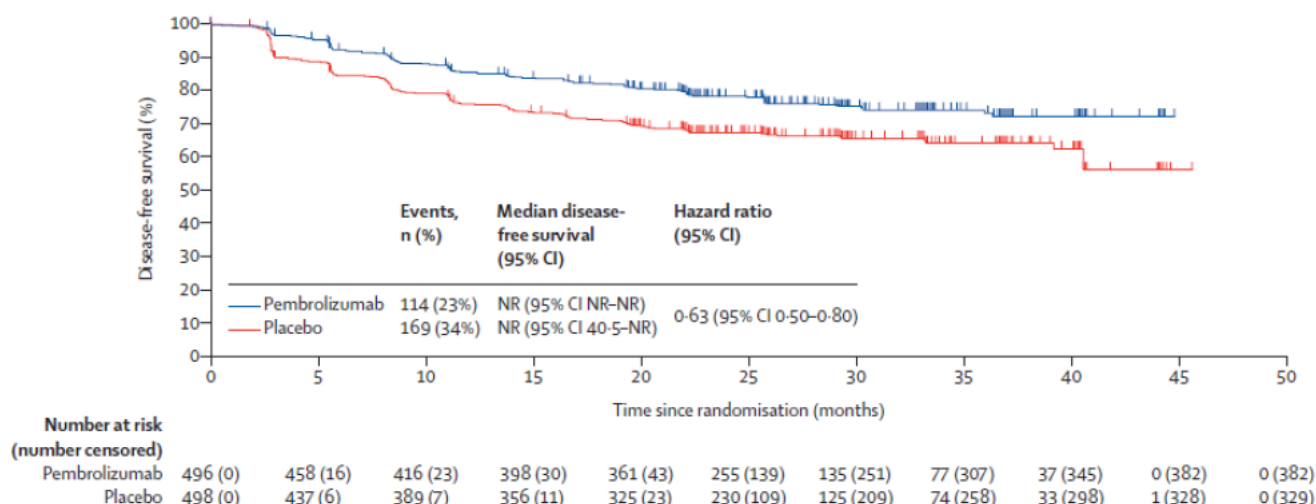
Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	% (95% CI)		HR (95% CI), p
		PEM	PLC	
DFS	24*	77,3 (72,8; 81,1)*	68,1 (63,5; 72,2)*	0,68 (0,53; 0,87), 0,002*
	30^	75,2 (70,8; 79,1)^	65,5 (60,9; 69,7)^	0,63 (0,50; 0,80), <0,0001^^

\* na podst. Choueiri 2021;

^ na podst. Powles 2022;

^^ na podst. Choueiri 2022

Skróty: CI – przedział ufności; DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); HR – iloraz ryzyka; PEM – pembrolizumab; PLC – placebo



Wykres 1. Przeżycie wolne od choroby w populacji ogólnej [Powles 2022]

Odnotowano również IS dłuższy DFS w grupie stosującej PEM względem PLC w subpopulacjach:

- z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1  $\geq 1$  w 24. mies. i 30. mies.;
- ze statusem przerzutów M0 w 24. mies.;
- ze statusem przerzutów M1 NED w 24. mies.;
- po całkowitej nefrektomii w 24. mies. i 30. mies.;
- z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu;
- z ryzykiem nawrotu M1 NED.

Medianę DFS wyznaczono jedynie dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu. W grupie stosującej PEM wyniosła ona 22,4 mies., w grupie stosującej PLC 11,4 mies.

Brak IS różnic w zakresie DFS obserwowano w podgrupach pacjentów z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 na poziomie  $<1$  oraz po nefrektomii częściowej.

Szczegóły zaprezentowano poniżej.

Tabela 15. Przeżycie wolne od choroby dla porównania PEM vs. PLC w subpopulacjach

Punkt końcowy	Subpopulacja		Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N		HR (95% CI) <sup>#</sup>
				PEM	PLC	
DFS	Łączny pozytywny wynik PD-L1	$<1$	24*	42/237		0,83 (0,45; 1,51)
			30 <sup>^</sup>	19/124	25/113	0,68 (0,37; 1,24)
		$\geq 1$	24*	215/748		<b>0,67 (0,51; 0,88)</b>
			30 <sup>^</sup>	93/365	143/383	<b>0,63 (0,49; 0,82)</b>
	Status przerzutów	M0	24*	234/936		<b>0,74 (0,57; 0,96)</b>
		M1 NED	24*	26/58		<b>0,29 (0,12; 0,69)</b>
	Rodzaj nefrektomii	Częściowa	24*	10/75		0,22 (0,05; 1,04)
			30 <sup>^</sup>	2/37	8/38	0,22 (0,05; 1,04)
		Całkowita	24*	250/919		<b>0,72 (0,56; 0,93)</b>
			30 <sup>^</sup>	112/459	161/460	<b>0,66 (0,52; 0,85)</b>

\* na podst. Choueiri 2021;

<sup>^</sup> na podst. Powles 2022;

<sup>#</sup> nie raportowano wartości p

Skróty: CI – przedział ufności; DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); HR – iloraz ryzyka; NED – brak dowodów choroby (ang. *no evidence of disease*); PEM – pembrolizumab; PLC – placebo

**Tabela 16. Przeżycie wolne od choroby dla porównania PEM vs. PLC w subpopulacjach ze względu na ryzyko nawrotu dla okresu obserwacji 30 mies. [Powles 2022]**

Punkt końcowy	Subpopulacja: ryzyko nawrotu	%		Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI) <sup>#</sup>
		PEM	PLC	PEM	PLC	
DFS	pośrednio-wysokie	81,1	72,0	NW	NW (40,5; NW)	<b>0,68 (0,52; 0,89)</b>
	wysokie	48,7	35,4	22,4 (11,1; NW)	11,4 (2,9; NW)	0,60 (0,33; 1,10)
	M1 NED	78,4	37,9	NW (25,7; NW)	NW (5,6; NW)	<b>0,28 (0,12; 0,66)</b>

<sup>#</sup> nie raportowano wartości p

Skróty: CI – przedział ufności; DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); HR – iloraz ryzyka; NED – brak dowodów choroby (ang. *no evidence of disease*); NW – nie wyznaczono; PEM – pembrolizumab; PLC – placebo

#### Drugorzędowy punkt końcowy

Drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) definiowane jako czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana przeżycia całkowitego nie została wyznaczona w żadnej z grup.

**Tabela 17. Przeżycie całkowite dla porównania PEM vs. PLC w populacji ogólnej**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)		HR (95% CI), p
		PEM	PLC	
OS	24	96,6 (94,3; 98,0)	93,5 (90,5; 95,6)	0,54 (0,30; 0,96), 0,0164*
	30	95,7 (93,3; 97,2)	91,4 (88,3; 93,7)	0,52 (0,31; 0,86), 0,0048**

\* wartość p nie przekroczyła ustalonej wcześniej granicy p-value dla istotności statystycznej (p-value raportowano w publikacji Choueiri 2022).  
\*\* wartość p nie przekroczyła jednostronnej granicy wartości p wynoszącej 0,000095, nie można stwierdzić istotności statystycznej [Choueiri 2022, Powles 2022]

Skróty: CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PEM – pembrolizumab; PLC – placebo

Oszacowane odsetki przeżycia dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego wyniosły 96,6% i 93,5%, zaś dla 30-miesięcznego 95,7% i 91,4% odpowiednio w grupie PEM i PLC.

Do momentu pierwszego odcięcia danych (14.12.2020 r., mediana obserwacji 24 miesiące) odnotowano 18 zgonów w grupie pacjentów stosujących PEM oraz 33 zgony w grupie pacjentów stosujących PLC. Do momentu drugiego odcięcia danych (14.06.2021 r., mediana obserwacji 30 miesięcy) odnotowano 23/496 zgony (5%) w grupie pacjentów stosujących PEM oraz 43/498 zgony (9%) w grupie pacjentów stosujących PLC. Ustalono, że do ostatecznej analizy przeżycia potrzebne jest 200 zdarzeń (w momencie ostatniego odcięcia danych odnotowano 66 zgonów).

#### Jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO))

Jakość życia w ocenie pacjentów była oceniana przy pomocy dwóch kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 (domeny PF i GHS/QoL) oraz FKSI-DRS.

EORTC-QLQ-C30 jest powszechnie stosowanym instrumentem HRQoL specyficznym dla choroby nowotworowej, który zawiera 30 pozycji i mierzy pięć wymiarów funkcjonalnych, odnoszących się do m.in.: funkcjonowania; trzy pozycje dotyczące objawów, sześć pojedynczych pytań oceniających objawy chorobowe, oraz skalę globalnego stanu zdrowia i QoL. Skala obejmuje punktację w zakresie od 0 do 100. Wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia. Natomiast wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby.

Skala FKSI-DRS (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index, Disease-Related Symptoms*) oceniająca jakość życia u pacjentów z rakiem nerki składa się z 9 pytań dot. objawów choroby. Skala przyjmuje wartości od 0–36, gdzie 36 oznacza najlepszy możliwy wynik (brak objawów) a 0 najgorszy możliwy wynik.

Pacjenci wypełniali ankiety na początku badania (EORTC-QLQ-C30: 438/484 pacjentów z grupy PEM i 450/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 435/483 pacjentów z grupy PEM i 447/493 z grupy PLC) oraz po 52 tygodniach leczenia (EORTC-QLQ-C30: 301/484 pacjentów z grupy PEM i 325/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 300/483 pacjentów z grupy PEM i 328/493 z grupy PLC).

Wyniki średniej różnicy pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną w 52. tygodniu badania metodą najmniejszych kwadratów dla kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 (domeny PF i GHS/QoL) oraz FKSI-DRS przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Zmiana oceny jakości życia pacjentów dla porównania PEM vs PLC w populacji ogólnej**

Punkt końcowy		Różnica LSM (95% CI)	
		PEM	PLC
EORTC-QLQ-C30	PF*	-1,81 (-3,19; -0,43)	-0,90 (-2,23; 0,44)
	GHS/QoL**	-4,25 (-6,32; -2,19)	-1,68 (-3,69; 0,32)
FKSI-DRS*		-1,12 (-1,53; -0,71)	-0,45 (-0,84; -0,05)

\* Choueiri 2021

\*\* Choueiri 2021 PRO

Skróty: CI – przedział ufności; GHS/QoL – ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. *global health status/quality of life*); LSM –metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares method*); PEM – pembrolizumab; PF – sprawność fizyczna; PLC – placebo

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian dla żadnego z kwestionariuszy (klinicznie istotne zmiany dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynoszą  $\geq 10$  punktów oraz  $\geq 3$  punkty dla kwestionariusza FKSI-DRS).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę (mediana dawek :17 (IQR 0-17) w obu grupach) PEM lub PLC (odpowiednio 488 i 496 pacjentów). Mediana czasu leczenia wyniosła 11,1 mies. (IQR 0,0-14,3) w grupie PEM oraz 11,1 mies. (IQR 0,0-15,4) w grupie PLC.

Zdarzenia niepożądane były rejestrowane od randomizacji do 30 dni po zakończeniu terapii, z wyjątkiem poważnych zdarzeń niepożądanych, które rejestrowano do 90 dni po zakończeniu terapii.

Większość przytoczonych danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych pochodzi z publikacji Choueiri 2021 (dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych wymieniono te, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów). W publikacji Powles 2022 wskazano, że profil bezpieczeństwa był zgodny z dotychczas raportowanymi danymi i nie wystąpiły nowe, istotne dla analizy bezpieczeństwa zdarzenia.

**Tabela 19. Wyniki dla porównania PEM vs. PLC dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu KEYNOTE-564**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	PEM	PLC			
<b>Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny</b>					
AEs o dowolnym stopniu nasilenia	470/488 (96,3)	452/496 (91,1)	2,54 (1,45; 4,46), 0,0012	5,18 (2,17; 8,19), 0,0007	19,30 (12,21; 46,02)
AEs w stopniu 3.-5.	158/488 (32,4)	88/496 (17,7)	2,22 (1,65; 2,99), <0,0001	14,64 (9,29; 19,98), <0,0001	6,83 (5,01; 10,76)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	101/488 (20,7)	10/496 (2,0)	12,68 (6,53; 24,62), <0,0001	18,68 (14,88; 22,48), <0,0001	5,35 (4,45; 6,72)
SAE	100/488 (20,5)	56/496 (11,3)	2,03 (1,42; 2,89), 0,0001	9,20 (4,66; 13,74), 0,0001	10,87 (7,28; 21,44)
Przerwanie leczenia z powodu SAE	49/488 (10,0)	5/496 (1,0)	10,96 (4,33; 27,76), <0,0001	9,03 (6,23; 11,84), <0,0001	11,07 (8,45; 16,06)
Zgony związane z AEs	2/488 (0,2)	1/496 (0,2)	-	-	-
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny (u <math>\geq 10\%</math> pacjentów)</b>					
Zmęczenie	145/488 (29,7)	120/496 (24,2)	1,32 (1,00; 1,76), 0,0513	5,52 (-0,02; 11,06), 0,0507	-
Biegunka	124/488 (25,4)	111/496 (22,4)	1,18 (0,88; 1,58), 0,2652	3,03 (-2,30; 8,36), 0,2648	-
Świąd	111/488 (22,7)	65/496 (13,1)	1,95 (1,40; 2,73), 0,0001	9,64 (4,88; 14,40), 0,0001	10,37 (6,94; 20,49)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	PEM	PLC			
Ból stawów	108/488 (22,1)	93/496 (18,8)	1,23 (0,90; 1,68), 0,1888	3,38 (-1,66; 8,42), 0,1882	-
Niedoczynność tarczycy	103/488 (21,1)	18/496 (3,6)	<b>7,10 (4,23; 11,93),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>17,48 (13,50; 21,45),</b> <b>&lt;0,0001</b>	5,72 (4,66; 7,41)
Wysypka	98/488 (20,1)	53/496 (10,7)	<b>2,10 (1,46; 3,01),</b> <b>0,0001</b>	<b>9,40 (4,92; 13,87),</b> <b>&lt;0,0001</b>	10,64 (7,21; 20,32)
Nudności	80/488 (16,4)	48/496 (9,7)	<b>1,83 (1,25; 2,68),</b> <b>0,0019</b>	<b>6,72 (2,53; 10,91),</b> <b>0,0017</b>	14,89 (9,17; 39,59)
Kaszel	76/488 (15,6)	50/496 (10,1)	<b>1,65 (1,12; 2,41),</b> <b>0,0105</b>	<b>5,49 (1,33; 9,66),</b> <b>0,0098</b>	18,20 (10,35; 75,46)
Ból głowy	69/488 (14,1)	62/496 (12,5)	1,15 (0,80; 1,67), 0,4494	1,64 (-2,61; 5,89), 0,4492	-
Nadczynność tarczycy	58/488 (11,9)	1/496 (0,2)	<b>66,77 (9,21; 484,08),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>11,68 (8,79; 14,58),</b> <b>&lt;0,0001</b>	8,56 (6,86; 11,38)
Astenia	50/488 (10,2)	36/496 (7,3)	1,46 (0,93; 2,28), 0,0986	2,99 (-0,54; 6,52), 0,0970	-
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	50/488 (10,2)	42/496 (8,5)	1,23 (0,80; 1,90), 0,3388	1,78 (-1,86; 5,42), 0,3382	-
Ból pleców	49/488 (10,0)	64/496 (12,9)	0,75 (0,51; 1,12), 0,1601	-2,86 (-6,84; 1,11), 0,1583	-
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>					
TRAE o dowolnym stopniu nasilenia	386/488 (79,1)	265/496 (53,4)	<b>3,30 (2,49; 4,37),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>25,67 (19,99; 31,35),</b> <b>&lt;0,0001</b>	3,90 (3,19; 5,00)
TRAE o nasileniu od 3. do 5. stopnia	92/488 (18,9)	6/496 (1,2)	<b>18,97 (8,22; 43,79),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>17,64 (14,04; 21,24),</b> <b>&lt;0,0001</b>	5,67 (4,71; 7,12)
Przerwanie leczenia z powodu TRAE	86/488 (17,6)	3/496 (0,6)	<b>35,16 (11,04; 112,00),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>17,02 (13,57; 20,47),</b> <b>&lt;0,0001</b>	5,88 (4,89; 7,37)
SAE związane z leczeniem	59/488 (12,1)	1/496 (0,2)	<b>68,08 (9,39; 493,44),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>11,89 (8,97; 14,81),</b> <b>&lt;0,0001</b>	8,41 (6,75; 11,15)
AEs dowolnego stopnia o podłożu immunologicznym	169/488* (34,6)	29/496* (5,8)	<b>8,53 (5,61; 12,97),</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>28,78 (24,08; 33,48),</b> <b>&lt;0,0001</b>	3,47 (2,99; 4,15)
	174/488** (35,7)	34/496** (6,9)	<b>7,53 (5,08; 11,17),</b> <b>0,0000</b>	<b>28,80 (24,00; 33,60),</b> <b>0,0000</b>	3,50 (3,03; 4,15)

\* Choueiri 2021

\*\* Powles 2022

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PEM – pembrolizumab; PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*); TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*)

U większości pacjentów w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane (96,3% w grupie PEM, 91,1% w grupie PLC). Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5., przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej PEM względem PLC.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny odnotowanych w okresie obserwacji stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia: świądu, wysypki, nudności, kaszlu oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy w grupie stosującej PEM względem PLC. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania: zmęczenia, biegunki, bólu stawów, bólu głowy, astenii, bólu pleców oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5. związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym w grupie stosującej PEM względem PLC.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Keytruda

Tabela 20. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów stosujących pembrolizumab w monoterapii\*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcja związana z infuzją dożylną <sup>1</sup>
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	niedoczynność tarczycy <sup>2</sup>
	Często	nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie łaknienia
	Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często	suchość oczu
Zaburzenia serca	Często	zaburzenia rytmu serca† (w tym migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zapalenie płuc <sup>3</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, ból brzucha <sup>4</sup> , nudności, wymioty, zaparcia
	Często	zapalenie jelita grubego <sup>5</sup> , suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby <sup>6</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd <sup>7</sup> , wysypka <sup>8</sup>
	Często	ciężkie reakcje skórne <sup>9</sup> , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo <sup>10</sup> , wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>11</sup> , ból stawów
	Często	zapalenie mięśni <sup>12</sup> , bóle kończyn, zapalenie stawów <sup>13</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk <sup>14</sup> , gorączka
	Często	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

\* Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w powyższej tabeli mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

† Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:



<sup>1</sup> reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)

<sup>2</sup> niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym)

<sup>3</sup> zapalenie płuc (śródmięszowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym)

<sup>4</sup> ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)

<sup>5</sup> zapalenie jelita grubego (m kroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)

<sup>6</sup> zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)

<sup>7</sup> świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)

<sup>8</sup> wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)

<sup>9</sup> ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcząca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ : pęcherzowe oddzielenie się naskórka, złuszczące zapalenie skóry, uogólnione złuszczące zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym)

<sup>10</sup> bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)

<sup>11</sup> bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowokostne klatki piersiowej i kręcz szyi)

<sup>12</sup> zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)

<sup>13</sup> zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy)

<sup>14</sup> obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (URPL, EMA, FDA, WHO) zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy rozdz. 18.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania KEYNOTE-564, porównującego pembrolizumab z placebo w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki, po zabiegu nefrektomii, z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

W badaniu KEYNOTE-564 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS). Jako drugorzędowe punkty końcowe wskazano przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO)).

Dane raportowano dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 14 grudnia 2020 r. – mediana czasu obserwacji 24,1 mies. (95%CI:14,9-41,5) dla obu grup (publikacja Choueiri 2021);
- data odcięcia danych 14 czerwca 2021 r. – mediana czasu obserwacji 30,1 mies. (IQR 20,8-47,5) dla obu grup (publikacja Powles 2022).

Przeżycie wolne od choroby definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu raka nerki bądź wystąpienia przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (w ocenie badacza).

Wykazano IS dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym (HR (95% CI) = 0,68 (0,53; 0,87)) i w 30. miesięcznym okresie obserwacji (HR (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,80)).

Odnotowano również IS dłuższy DFS w grupie stosującej PEM względem PLC w subpopulacjach:

- z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1  $\geq 1$  w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,67 (0,51; 0,88)) i 30. mies. (HR (95% CI) = 0,63 (0,49; 0,82));
- ze statusem przerzutów M0 w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,74 (0,57; 0,96));
- ze statusem przerzutów M1 NED w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,29 (0,12; 0,69));
- po całkowitej nefrektomii w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,72 (0,56; 0,93)) i 30. mies. (HR (95% CI) = 0,66 (0,52; 0,85));
- z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu (HR (95% CI) = 0,68 (0,52; 0,89));

- z ryzykiem nawrotu M1 NED (HR (95% CI) = 0,28 (0,12; 0,66)).

Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w żadnej z grup w populacji ogólnej. Medianę DFS osiągnięto jedynie dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu. W grupie stosującej PEM wyniosła ona 22,4 mies. (95% CI: 11,1; nie wyznaczono), w grupie stosującej PLC 11,4 mies. (95% CI: 2,9; nie wyznaczono).

Oszacowane odsetki przeżycia całkowitego dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego wyniosły 96,6% i 93,5%, zaś dla 30 miesięcznego 95,7% i 91,4% odpowiednio w grupie PEM i PLC.

Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy, oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 48% (HR=0,52; 95%CI: 0,31; 0,86, p=0,0048). Jednocześnie uzyskany wyniki nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000095$  dla istotności statystycznej).

Do momentu pierwszego odcięcia danych (14.12.2020 r., mediana obserwacji 24 miesiące) odnotowano 18 zgonów w grupie pacjentów stosujących PEM (4%) oraz 33 zgony w grupie pacjentów stosujących PLC (7%). Do momentu drugiego odcięcia danych (14.06.2021 r., mediana obserwacji 30 miesięcy) odnotowano 23/496 zgony (5%) w grupie pacjentów stosujących PEM oraz 43/498 zgony (9%) w grupie pacjentów stosujących PLC. Ustalono, że do ostatecznej analizy przeżycia potrzebne jest 200 zdarzeń (w momencie ostatniego odcięcia danych odnotowano 66 zgonów).

Jakość życia w ocenie pacjentów była oceniana przy pomocy dwóch kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 (domeny PF i GHS/QoL) oraz FKSI-DRS.

Pacjenci wypełniali ankiety na początku badania (EORTC-QLQ-C30: 438/484 pacjentów z grupy PEM i 450/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 435/483 pacjentów z grupy PEM i 447/493 z grupy PLC) oraz po 52 tygodniach leczenia (EORTC-QLQ-C30: 301/484 pacjentów z grupy PEM i 325/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 300/483 pacjentów z grupy PEM i 328/493 z grupy PLC).

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian dla żadnego z kwestionariuszy (klinicznie istotne zmiany dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynoszą  $\geq 10$  punktów oraz  $\geq 3$  punkty dla kwestionariusza FKSI-DRS).

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę (mediana dawek: 17 (IQR 0-17) w obu grupach) PEM lub PLC (odpowiednio 488 i 496 pacjentów). Mediana czasu leczenia wyniosła 11,1 mies. (IQR 0,0-14,3) w grupie PEM oraz 11,1 mies. (IQR 0,0-15,4) w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane były rejestrowane od randomizacji do 30 dni po zakończeniu terapii, z wyjątkiem poważnych zdarzeń niepożądanych, które rejestrowano do 90 dni po zakończeniu terapii.

U większości pacjentów w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane (96,3% w grupie PEM, 91,1% w grupie PLC). Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5., przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej PEM względem PLC.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny odnotowanych w okresie obserwacji stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia: świądu, wysypki, nudności, kaszlu oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy w grupie stosującej PEM względem PLC. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania: zmęczenia, biegunki, bólu stawów, bólu głowy, astenii, bólu pleców oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5. związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym w grupie stosującej PEM względem PLC.

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość wyników badania KEYNOTE-564, które nie zostało zakończone (nie są rekrutowani nowi pacjenci, jednak nadal trwa obserwacja po terapii). Na podstawie dostępnych obecnie danych uzasadnione wydaje się być stwierdzenie, że stosowanie PEM wydłuża DFS w porównaniu do placebo, jednak nie można jednoznacznie odnieść tych wyników do OS. Nie wyznaczono median czasu przeżycia wolnego od choroby ani przeżycia całkowitego. Należy również podkreślić ograniczenia samego badania związane z wysoką heterogenicznością populacji pod względem ryzyka nawrotu (znaczne różnice w liczebności pacjentów w grupach pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka nawrotu). Oparcie analizy klinicznej wyłącznie na jednym badaniu charakteryzującym się niedojrzałymi danymi ogranicza możliwość pełnego wnioskowania na temat skuteczności pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Należy również

podkreślić, iż w rekomendacji NICE z 2022 r. także zwrócono uwagę na niedojrzałe dane z badania KEYNOTE-564, aczkolwiek ostateczna analiza zaplanowana na rok 2024 może nie dostarczyć lepszych danych od tych dostępnych obecnie. Mimo to, komisja NICE uznała, że pembrolizumab obniża ryzyko nawrotu w porównaniu do placebo i zarekomendowała jego stosowanie w ocenianej populacji.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej, jednak należy podkreślić, że Keytruda została zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu przez EMA w styczniu 2022 r., a przez FDA w grudniu 2021 r.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersjami elektronicznymi analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, PEM) w leczeniu uzupełniającym raka nerki u dorosłych pacjentów po nefrektomii z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję Keytruda (pembrolizumab) porównano z placebo (placebo w połączeniu ze standardową opieką medyczną).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania PEM w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta. *Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.*

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 41,1 lat.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zagranicznego, który *dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych, tablic trwania życia oraz dyskontowania.* Model przygotowano w programie Microsoft Office Excel.

Analizę oparto na modelu Markowa, w którym uwzględniono cztery wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: wolny od choroby, regionalny nawrót choroby, przerzuty odległe, zgon. W modelu wyodrębniono dwa stany zdrowia dotyczące nawrotu choroby, tj. nawrót regionalny lub odległe przerzuty, co wynika z faktu, iż pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-564, tj. przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease free survival*) uwzględniał dwa powyższe typy nawrotu choroby.

Jako kluczowe dla wyników analizy wskazano trzy przejścia od stanu otwierającego model, tj. stan wolny od choroby.

*Prawdopodobieństwa przejść ze stanu otwierającego model — wolny od choroby były oszacowane na podstawie analizy przeżycia przeprowadzonej w oparciu o indywidualne dane pacjenta z badania KEYNOTE-564 wykorzystując parametryczne modelowanie wielostanowe.*

*Modele parametryczne były wykorzystane do oszacowania przyczynowo-swoistego ryzyka dla każdego z przejść między stanami zdrowia (tj. wolny od choroby -> nawrót regionalny; wolny od choroby -> odległe przerzuty oraz wolny od choroby -> zgon) w ciągu określonego czasu, dla każdego z ramion badania (pembrolizumab lub placebo).*

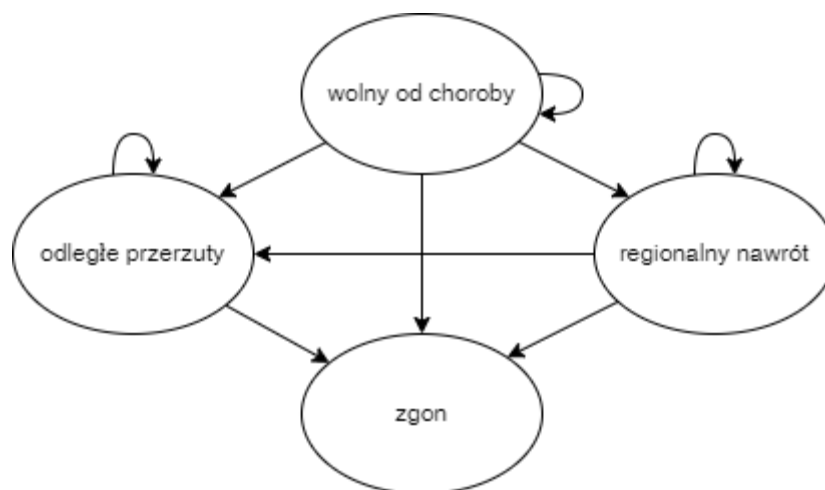
Do obliczeń wybrano parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze zmiennym w czasie efektem klinicznym (przed i po roku). *W tym podejściu dla prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami dopasowano model proporcjonalnego ryzyka, który uwzględniał zmienny współczynnik ryzyka dla pembrolizumabu vs. placebo. Model uwzględniał możliwość różnicy w efekcie klinicznym leczenia pomiędzy pierwszym rokiem a kolejnymi latami terapii (...)*

W ramach analizy podstawowej model Gompertz'a wykorzystano dla parametryzacji przejść ze stanu „wolny od choroby” do stanów „odległe przerzuty” oraz do stanu „regionalny nawrót”. Do parametryzacji przejścia do stanu „zgon” wybrano model krzywej wykładniczej.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia oraz zastosowano korektę połowy cyklu.

Szczegółowy opis założeń i parametrów modelu znajduje się w AE wnioskodawcy w rozdz. 2.2 i 2.3.

Schemat modelu zaprezentowano na rycinie poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględniona w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej przedstawiono skrótowe omówienie danych wejściowych oraz kluczowych założeń uwzględnionych przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym. Szczegółowe wartości wykorzystanych parametrów wraz z podaniem źródeł przedstawiono w Tabeli 22.

#### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników międzynarodowego badania RCT, KEYNOTE-564 w którym, oceniano PEM vs placebo w adjuwantowej terapii dorosłych pacjentów po zabiegu nefrektomii z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym z pośrednio wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub chorych w stadium M1 bez objawów choroby. Oprócz wyników dotyczących przeżycia wolnego od choroby wnioskodawca uwzględnił również charakterystyki pacjentów włączonych do tego badania. W ramach modelowania uwzględniono też AEs, które pojawiły się u przynajmniej 5% pacjentów w ramieniu pembrolizumabu lub placebo w badaniu KEYNOTE-564.

Wyniki badania KEYNOTE-564 przedstawiono w rozdz. 4.2.1.1 niniejszego opracowania.

W modelu uwzględniono również dane dotyczące OS i PFS terapii stosowanych po nawrocie choroby w ramach I i kolejnych linii leczenia RCC (aksytynib, kabozantynib, niwolumab i ipilimumab (terapia skojarzona), niwolumab (monoterapia), sunitynib, pazopanib). Dla sunitynibu wykorzystano wyniki raportowane w randomizowanym badaniu KEYNOTE-426, które przeprowadzono w celu oceny efektywności klinicznej terapii skojarzonej pembrolizumabem i aksytynibem w odniesieniu do monoterapii sunitynibem w terapii I-rzędu RCC (Rini 2021). W przypadku innych schematów leczenia dane uzyskano z metaanalizy sieciowej badań przeprowadzonych w zaawansowanym RCC (Riaz 2021).

#### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi,
- koszty podania leków,

- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia paliatywnego.

#### Koszty interwencji i komparatorów

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Keytruda będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 21. Koszty produktu leczniczego Keytruda**

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Keytruda (pembrolizumab), 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania

Dawkowanie pembrolizumabu przyjęto w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego i ChPL Keytruda (200 mg co 3 tygodnie, Q3W).

Liczbę pacjentów pozostających na terapii adjuwantowej szacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera dla czasu na terapii (ToT, ang. time on treatment) aż do końca pierwszego roku, zgodnie z badaniem KEYNOTE-564 (...). Na podstawie badania KEYNOTE-564, przyjęto również, że pacjenci podczas terapii adjuwantowej przyjmują maksymalnie 17 dawek przez okres 51 tygodni (w przybliżeniu przez 1 rok).

W analizie wnioskodawcy założono brak kosztów leków stosowanych w ramieniu komparatora – placebo.

#### Koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi

W ramach oszacowania kosztów leków stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia RCC (po nawrocie choroby) uwzględniono następujące substancje czynne: aksytynib, kabozantynib, niwolumab i ipilimumab (terapia skojarzona), niwolumab (monoterapia), sunitynib, pazopanib.

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w ChPL i programie lekowym leczenia raka nerki.

, koszty poszczególnych leków szacowano na podstawie Obwieszczenia MZ.

Udziały i strukturę terapii stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia wyznaczono przy wykorzystaniu wyników ankiety eksperckiej.

Czas trwania terapii w kolejnych liniach leczenia, wyznaczono na podstawie mediany czasu trwania leczenia z odpowiednich badań klinicznych przeprowadzonych w II linii leczenia wśród pacjentów z zaawansowanym RCC (Motzer 2013, Motzer 2018, Motzer 2015a, Motzer 2015b, Hutson 2014).

#### Koszty podania

Założono, że pacjenci otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej i stosują je w warunkach domowych, a podanie leków rozliczane będzie za pomocą świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. W przypadku substancji podawanych dożylnie (pembrolizumab oraz niwolumab) przyjęto, że podanie odbywać się będzie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Odpowiednie koszty przypisano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (Zarządzenie Nr 162/2020/DGL, tekst ujednoczony z 30.12.2021 r.)

#### Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie wnioskodawcy podano, iż ze względu na taki sam zakres badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz monitorowaniu leczenia w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” dla wszystkich uwzględnionych w nim leków, koszty badań diagnostycznych zostały pominięte (koszty nieróżnicujące).

**Koszt opieki paliatywnej**

Koszt opieki terminalnej został uwzględniony w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, u pacjentów, którzy przechodzą ze stanu odległe przeżuty do stanu zgon. Przyjęto, że zgony, które pojawiają się bezpośrednio w stanach wolny od choroby lub miejscowy nawrót są związane z przyczynami innymi niż RCC.

W obliczeniach wykorzystano koszt NFZ ponoszony na jeden dzień opieki nad pacjentem w hospicjum (mediana = 210 PLN), który przemnożono przez liczbę dni opieki nad pacjentem z rakiem nerki (12 dni wg publikacji Grądalski 2017). Uzyskany wynik zaktualizowano o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie w latach 2013-2021 (zgodnie z danymi GUS).

**Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych**

W ramach kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono koszty leczenia:

- biegunki – oszacowanie na podstawie publikacji Ługowska 2012;
- hiperglikemii, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenia jamy ustnej, zwiększonej aktywności AIAT i ASPAT oraz zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi – oszacowania na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie świadczeń w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

W analizie wnioskodawcy założono, że zdarzenia niepożądane, takie jak zmniejszony apetyt oraz zmęczenie, nie generują dodatkowych kosztów. Ponadto, przyjęto, że pozostałe zdarzenia niepożądane są diagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym i również nie naliczono dla nich dodatkowych kosztów.

**Użyteczności stanów zdrowia**

Wartości użyteczności dotyczące poszczególnych stanów, wykorzystane w modelu wnioskodawcy, zostały ustalone na podstawie danych z badań KEYNOTE-564 (stan wolny od choroby i regionalny nawrót) oraz KEYNOTE-426 (stan odległych przerzutów przed progresją i po progresji).

W piśmie wnioskodawcy dot. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono uzasadnienie wykorzystania danych z badania KEYNOTE-426 wskazując, iż (...) użyteczność w scenariuszu podstawowym dla przerzutów odległych przed i po progresji została oszacowana na podstawie badania KEYNOTE-426 (poprzez model regresji liniowej z efektem mieszanym pomiarów EQ-5D-3L), ponieważ badanie to dostarczyło większą próbę pomiarów w stanie przerzutów odległych niż badanie KEYNOTE-564. W taki sam sposób postąpiono w przypadku wartości dla przerzutów odległych niezależnie od wyboru leczenia drugiego rzutu w zaawansowanym RCC. Wynika to z faktu, iż nie ma wystarczających danych, aby oszacować różne wartości użytkowe dla różnych metod leczenia drugiego rzutu.

Utratę użyteczności wynikającą z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako funkcję zaleźnego od leczenia ryzyka zdarzeń, średniej długości trwania zdarzenia na podstawie badania KEYNOTE-564 oraz oszacowanych dekrementów użyteczności na podstawie jakości życia badanej kwestionariuszem EQ-5D-5L w badaniu KEYNOTE-564.

































**Dyskontowanie**

Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% rocznie dla efektów zdrowotnych.

Zestawienia parametrów i założeń AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 22. Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy (źródło AE wnioskodawcy)**

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Technika analityczna	CUA, CEA	Założenie wnioskodawcy
Model ekonomiczny	parametryczny model, wielostanowe 4 stany zdrowia, dł. cyklu: 1 tydz.	Założenie wnioskodawcy
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie wnioskodawcy
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne, 5,0% koszty	Wytyczne AOTMiT
Korekta połowy cyklu	uwzględniono	Założenie wnioskodawcy
Próg opłacalności	175 926 PLN/QALY	Wytyczne AOTMiT

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych	
<b>Parametry populacyjne</b>				
Wiek, lata (SD)	58,9		KEYNOTE-564	
Odsetek kobiet, %	26,7%			
Masa ciała, kg (SD)	84,9 (20,1)			
<b>Efektywność interwencji</b>				
Krzywe przejść pomiędzy stanami	PEM (DF ->LR)	krzywa ekstrapolowana funkcją Gompertz'a	ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-564	
	PLC ze standardową opieką (placebo) (DF ->LR)			
	PEM (DF ->DM)			
	praktyka kliniczna (DF ->DM)			
	PEM (DF ->zgon)	krzywa ekstrapolowana funkcją wykładniczą		ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426
	praktyka kliniczna (DF ->zgon)			
	PEM (LR ->zgon)			ekstrapolacja danych z badania KEYNOTE-426, SEER-Medicare lub NMA
	praktyka kliniczna (LR ->zgon)			
	PEM (DM ->zgon)		ekstrapolacja danych z badania SEER-Medicare	
	praktyka kliniczna (DM ->zgon)			
	PEM (LR ->DM)			
	praktyka kliniczna (LR ->DM)			
Krzywe OS	PEM	łączny wyn k wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu	krzywe prawdopodobieństw przejść	
	praktyka kliniczna			
Długość trwania terapii	pembrolizumab	krzywa z badania KEYNOTE-564	KEYNOTE-564	
	terapia I rzędu	ekstrapolacja krzywej PFS	KEYNOTE-564	
	terapia kolejnych linii	mediany ToT z II linii leczenia	Motzer 2013, 2018, 2015a, 2015b, Hutson 2014	
<b>Bezpieczeństwo interwencji</b>				
Występowanie zdarzeń niepożądanych/długość trwania, dni	Interwencja	PEM	Placebo	KEYNOTE-564
	Ból brzucha	0,4%/ 	0,2%/ 	
	Zwiększona aktywność ALAT	2,3%/ 	0,2%/ 	
	Ból stawów	0,4%/ 	0,4%/ 	
	Zwiększona aktywność AspAT	1,6%/ 	0,2%/ 	
	Astenia	0,2%/ 	0,2%/ 	
	Ból pleców	0,2%/ 	0,2%/ 	
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0,2%/ 	0,0%/ 	
	Zaparcie	0,0%/ 	0,2%/ 	
	Zmniejszony apetyt	0,2%/ 	0,0%/ 	
	Biegunka	1,8%/ 	0,2%/ 	
	Zawroty głowy	0,2%/ 	0,0%/ 	
	Suchość w ustach	0,2%/ 	0,0%/ 	
	Duszność	0,2%/ 	0,0%/ 	
	Zmęczenie	1,0%/ 	0,0%/ 	
	Hiperglikemia	1,4%/ 	0,6%/ 	
	Nadciśnienie	2,9%/ 	2,6%/ 	



Parametr		Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	Nadczynność tarczycy	0,2%/	0,0%/	
	Niedoczynność tarczycy	0,2%/	0,0%/	
	Choroba grypopodobna	0,2%/	0,2%/	
	Bóle mięśniowe	0,2%/	0,0%/	
	Mdłości	0,4%/	0,0%/	
	Ból kończyn	0,4%/	0,0%/	
	Świąd	0,2%/	0,0%/	
	Gorączka	0,2%/	0,0%/	
<b>Parametry dotyczące zużycia zasobów</b>				
Dawka leku, mg	kabozantynib	200 mg co 3 tyg.		ChPL Cabometyx
	niwolumab + ipilimumab	Ipilimumab 1 mg/kg mc. i.v. w ciągu 90 min. co 3 tyg. 4 dawki niwolumab 3 mg/kg mc co 3 tyg., 4 dawki z ipilimumabem następnie niwolumab 240 mg co 2 tyg.		ChPL Opdivo ChPL Yervoy
	monoterapia niwolumabem	240 mg co 2 tyg. albo 480 mg co 4 tyg.		ChPL Opdivo
	sunitynib	50 mg/dobę przez 4 tyg., a następnie 2 tyg. przerwy		ChPL Sutent
	pazopan b	800 mg raz na dobę		ChPL Votrient
	temsylolimus	25 mg raz w tygodniu		ChPL Torisel
	sorafenib	2x 400 mg na dobę		ChPL Nexavar
	Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie I linii (wśród pacjentów stosujących terapię PEM adjuwantowo)	kabozantynib		
niwolumab + ipilimumab				
sunitynib				
pazopan b				
temsylolimus				
sorafenib				
inne				
brak terapii				
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie I linii (wśród pacjentów po standardowej praktyce klinicznej oraz nawrocie)	kabozantynib			dane ankietowe
	niwolumab + ipilimumab			
	sunitynib			
	pazopan b			
	temsylolimus			
	sorafenib			
	inne			
	brak terapii			
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	terapia w I linii: kabozantyn b	aksytynib		dane ankietowe
		kabozantynib		
		niwolumab		
		brak terapii		
	terapia w I linii: niwolumab + ipilimumab	aksytynib		

Parametr		Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
		kabozantynib		
		niwolumab		
		brak terapii		
	terapia w I linii: sunitynib	aksytynib		
		kabozantynib		
		niwolumab		
	terapia w I linii: pazopanib	brak terapii		
		aksytynib		
		kabozantynib		
		niwolumab		
<b>Parametry dotyczące użyteczności</b>				
Użyteczności według stanów zdrowia, wartość (błąd standardowy)	Wolny od choroby		KEYNOTE-564	
	Regionalny nawrót			
	Odległe przerzuty (przed progresją)		KEYNOTE-426	
	Odległe przerzuty (po progresji)			
Współczynniki regresji wykorzystane do szacowania dekrementów użyteczności	Wiek (lata)		Ara 2010	
	Wiek			
	Mężczyźni			
	Wyraz wolny regresji			
Dekrement użyteczności dla AEs	W trakcie zdarzenia niepożądanego st. 3+		KEYNOTE-564	
	Bez AEs st. 3+			
<b>Parametry dotyczące kosztów</b>				
	aksytyn b	61,41/34,61	Obwieszczenie MZ/oszacowanie na podstawie sprawozdania NFZ 2021 i Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-XII 2021.	
	ipilimumab	286,08/185,25		
	kabozantyn b	30,21/10,68		
	niwolumab	67,08/36,34		
	pazopan b	0,39/0,33		
	sunityn b	4,70/4,70		
Jednostkowy koszt podania leków, PLN	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	zarządzenie Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 162/2020/DGL - tekst ujednolicony z 30-12-2021r)	
	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	nadczynność i niedoczynność tarczycy	75,00	Zarządzenie DSOZ nr 41/2022/DSOZ z dnia 31 marca 2022 r.)	
	biegunka	3 141,43	Ługowska 2012	
	hiperglikemia, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej	75,00	Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ	
	aktywność AIAT, ASPAT oraz stężenia kreatyniny we krwi	44,00	Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ	
Koszt opieki paliatywnej, PLN		2 882,73	Grądalski 2017	

Skróty: DF (ang. *disease free*) – stan „wolny od choroby”; DM (ang. *distant metastases*) – stan „odległe przerzuty”; LR (ang. *locoregional recurrence*) – stan „regionalny nawrót”; SD – odchylenie standardowe; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NFZ – Narodowy

Fundusz Zdrowia; MZ – Minister Zdrowia; CUA (ang. *cost-utility analysis*) – analiza kosztów-użyteczności; DFS (ang. *disease free survival*) – przeżycie wolne od choroby; CEA (ang. *cost-effectiveness analysis*) – analiza kosztów-efektywności; [REDACTED]

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania PEM vs PLC, perspektywa NFZ (źródło, AE wnioskodawcy)

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	PEM	PLC	PEM	PLC
PEM vs PLC				
Całkowite koszty* [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt terapii adjuwantowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt terapii kolejnych linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty zdrowotne [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne QALY	[REDACTED]		[REDACTED]	
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonano również analizę kosztów-efektywności (CEA), [REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową dla wnioskowanej technologii obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 175 926 PLN/QALY zł/QALY.

W związku z tym, iż brak jest technologii medycznych obecnie refundowanych w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości (w tym analizę jednokierunkową i scenariuszową) oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza scenariuszowa

W ramach analizy scenariuszowej wnioskodawca wyodrębnił dwa scenariusze, w których testowano wpływ zmian parametrów obarczonych największą niepewnością (założenie wnioskodawcy), w tym założenie o braku dyskontowania (scenariusz A) oraz przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego (scenariusz B), na wyniki analizy.



#### Analiza jednokierunkowa



Wyniki analizy jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej

Zakres wariantów testowanych przez wnioskodawcę w ramach analizy jednokierunkowej zaprezentowano na poniższych diagramach. Szczegółowy opis oraz wyniki dla poszczególnych scenariuszy znajdują się w rozdz. 3.3 AE wnioskodawcy.



Rysunek 2. Wykres tornado dla analizy PEM vs. placebo, wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – [redacted] (źródło AE wnioskodawcy)



Rysunek 3. Wykres tornado dla analizy PEM vs. placebo, wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – [redacted] (źródło AE wnioskodawcy)

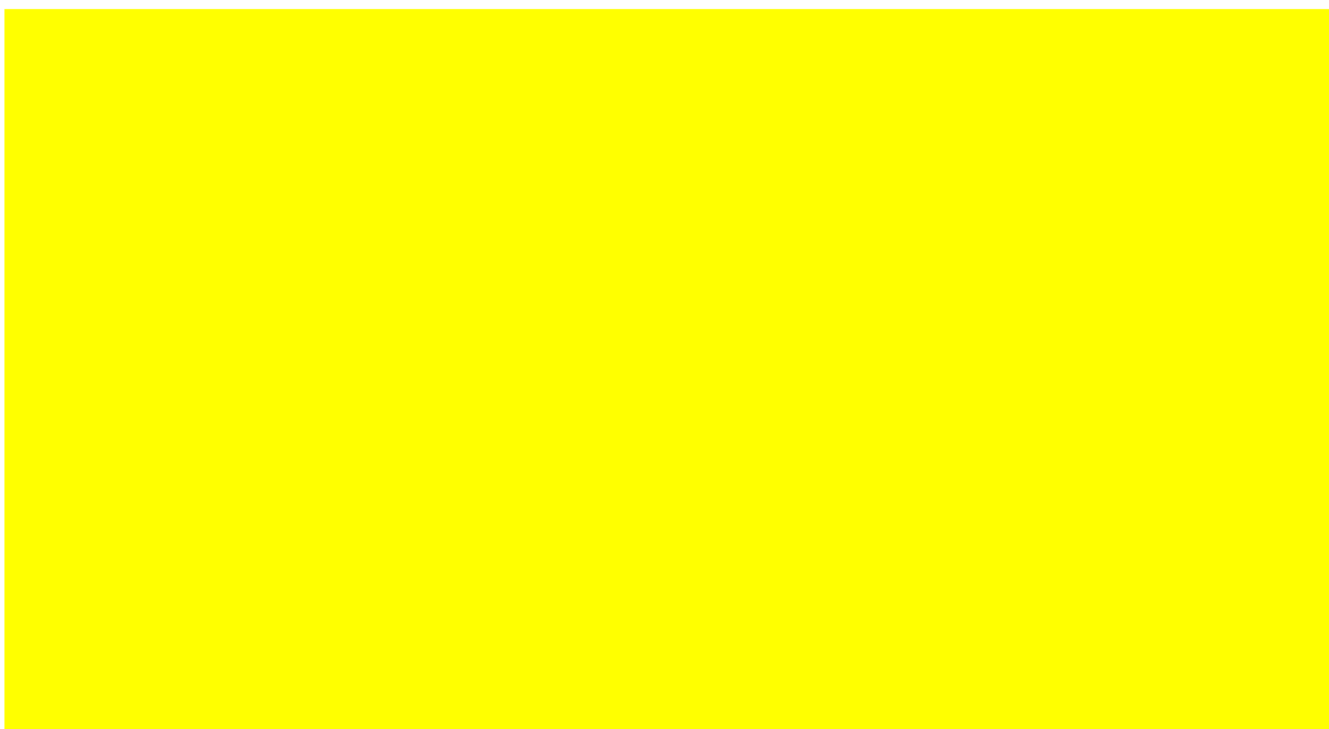
#### Probabilistyczna analiza wrażliwości



<sup>5</sup> Ze względu na błąd formuły w arkuszu obliczeniowym wnioskodawcy, prawdopodobieństwo opłacalności zostało oszacowane przez analityków Agencji z wykorzystaniem danych z modelu.



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności — [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)



Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności — [redacted] (źródło: analiza wnioskodawcy)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	Oprócz analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono również analizę kosztów-efektywności.
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?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywności (41,1-letni), natomiast w analizie wrażliwości dodatkowo testowano horyzont 20-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- (...) *Przed wszystkim, bezpośrednio porównujące pembrolizumab i placebo badanie KEYNOTE-564 nie zostało wykorzystane do parametryzacji przejść ze stanów „regionalny nawrót” oraz „odległe przerzuty” ze względu na: zgodne z protokołem zakończenie obserwacji pacjenta w momencie regionalnego nawrotu lub odległych przerzutów oraz dostępność jedynie pierwszych wniosków na temat przeżycia całkowitego, ze względu na niedawną datę odcięcia danych. Ze względu na wykorzystanie w powyższych przejściach mniej pewnych źródeł danych (tj. bazy danych SEER-Medicare oraz wyników badań klinicznych dla zaawansowanego RCC), w modelu założono brak dodatkowej korzyści klinicznej dla pembrolizumabu, która mogłaby wystąpić po przejściu pacjentów do powyższych stanów zdrowia. Na podstawie porównania z krzywą przeżycia z badania KEYNOTE-564, prognozowana krzywa została dobrze dopasowana do danych dla standardowej praktyki klinicznej, a nieco niedoszacowana dla pembrolizumabu.*
- Kolejnym ograniczeniem analizy była konieczność ekstrapolacji długoterminowego DFSu na podstawie dostępnych danych z badania KEYNOTE-564. Ze względu na tę niepewność związaną z ekstrapolacją danych dotyczących przeżycia, w analizach wrażliwości testowano inne założenia nt. dystrybucji danych, włączając scenariusz, w którym inkrement DFS jest zbliżony do obserwowanego inkrementu dla sunitynibu vs. placebo z badania S-TRAC. Dostępne dane z badania KEYNOTE-564 świadczą jednak o wyższej korzyści pembrolizumabu nad placebo niż sunitynibu nad placebo, porównując raportowane współczynniki ryzyka przerwania DFS (0,63 dla pembrolizumabu vs. placebo w badaniu KEYNOTE-564 oraz 0,76 dla sunitynibu vs. placebo w badaniu S-TAR).*
- W badaniu KEYNOTE-564, obserwowane wyniki jakości życia były jednakowe aż do nawrotu choroby lub rozpoczęcia innej terapii nowotworowej. Ze względu na te założenia protokołu badania, zbadane w nim wyniki dla użyteczności stanów zdrowia mogą niedokładnie odzwierciedlać użyteczności dla stanu zdrowia po pojawieniu się odległych przerzutów aż do zgonu pacjenta. W związku z tym, konserwatywnie, w analizie podstawowej dla tego stanu zdrowia wykorzystano wartości z badania KEYNOTE-426. Dla tego założenia również dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.*

Analicyści Agencji przychylają się do istotności ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia wpływające na niepewność przeprowadzonych oszacowań:

- Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-564 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup (data odcięcia 14.06.2021). Ze względu na niedojrzałość danych, w ramach AE wnioskodawcy przeżycie całkowite nie było bezpośrednio modelowane, a długoterminowe OS stanowi łączny wynik wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu.

Jednocześnie oszacowanie prawdopodobieństw przejść w modelu oparto w dużej mierze na danych dotyczących przeżycia wolnego od choroby (DFS), dla których mediana również nie została osiągnięta w obu ramionach badania KEYNOTE-564. Ponadto, brak jest danych potwierdzających bezpośrednią zależność między wzrostem DFS a wzrostem OS, co w znacznym stopniu wpływa na niepewność długoterminowej ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia.

- W ramach analizy podstawowej założono długoterminowe utrzymanie się efektu działania PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej (utrzymujące się rozdzielenie krzywych DFS w horyzoncie analizy). Przy czym, ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych potwierdzających zachowanie terapeutycznego efektu pembrolizumabu powyższe założenie obarczone jest niepewnością. Jednocześnie w ramach analizy wnioskodawcy w żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie szacuje wyników z uwzględnieniem zanikania efektu pembrolizumabu (ang. *treatment effect waning*) i zrównania ryzyka wystąpienia zdarzeń w ramionach PEM i PLC w dalszym horyzoncie analizy, np. 5-, 10-letnim. Należy również podkreślić, iż powyższa kwestia nie została omówiona w opracowaniu AE przekazanym przez wnioskodawcę.

Jednocześnie na znaczną niepewność dotyczącą czasu trwania efektu leczenia pembrolizumabem oraz długoterminowego ryzyka nawrotu wskazano również w rekomendacjach NICE i CADTH (NICE 2022, CADTH 2022).

- W AE wnioskodawcy, trzy różne podejścia modelowania testowano w ramach doboru odpowiedniego modelu do oszacowań prawdopodobieństw przejść ze stanu „wolny od choroby”. W oparciu m.in. o statystyczną i wzrokową ocenę dopasowania, zewnętrzną walidację DFS oraz OS względem praktyki klinicznej zdecydowano o wykorzystaniu modeli parametrycznych proporcjonalnego hazardu przy zmiennym w czasie efekcie klinicznym.

Biorąc jednak pod uwagę dostępność bezpośrednich wyników pochodzących z badania RCT, wykorzystanie modeli parametrycznych dopasowanych osobno dla każdego ramienia badania KEYNOTE-564 również znajduje uzasadnienie, na co wskazano w rekomendacji NICE 2022.



### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ oraz dane rozliczeniowe NFZ. Uwzględnione dane były aktualne na dzień złożenia wniosku. Dane kosztowe można uznać zatem za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

W związku z faktem, że efekty zdrowotne, uwzględnione w analizie ekonomicznej opierały się głównie na wynikach badania KEYNOTE-564 przedstawionych w ramach AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia dotyczące parametrów wejściowych uwzględnionych w AE wnioskodawcy:

- Udziały i strukturę terapii stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia RCC wyznaczono przy wykorzystaniu wyników ankiety eksperckiej. Przy czym, w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania alternatywnych wartości.



- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64)*. Biorąc pod uwagę fakt, iż w analizie wnioskodawcy w ramieniu komparatora przyjęto placebo, powyższe koszty stanowią koszty różniące i będą dodatkowo ponoszone przez płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Dodatkowo należy wskazać na utrudnienia procesu analitycznego wynikające z przedstawienia przez wnioskodawcę niepełnego opisu uwzględnionych danych wejściowych i założeń. W przekazanej analizie nie podano szczegółowego wyjaśnienia dotyczącego modelowania długości leczenia w I linii terapii. Wskazano jedynie informację, iż *długości leczenia w I linii terapii były modelowane z wykorzystaniem ekstrapolacji krzywej niepowodzenia przeżycia wolnego od progresji (PFS failure), aby przybliżyć odsetki pacjentów, którzy kończą dotychczasową terapię*. W opisie analizy nie podano też szczegółów odnoszących się do założeń i modelowania przeżycia całkowitego.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała m.in. na wprowadzeniu wartości zerowych oraz zrównywaniu wartości parametrów wejściowych dla ocenianej technologii i komparatora. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8).

#### Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy *nie zidentyfikowano opracowań, spełniających kryteria włączenia do badania* (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.).

Jednocześnie analitycy Agencji w procesie weryfikacji zidentyfikowali analizy ekonomiczne innych agencji HTA dla PEM we wnioskowanym wskazaniu: agencji kanadyjskiej (CADTH 2022) i brytyjskiej (NICE 2022).

We wszystkich wskazanych doniesieniach placebo stanowiło komparator uwzględniony w analizie.

Analizy ekonomiczne wnioskodawcy oceniane przez NICE oraz CADTH uwzględniały 4-stanowy model Markowa, oparty głównie na wynikach badania KEYNOTE-564, spójny z przedmiotową analizą.

W ramach przedmiotowej analizy podstawowej, oszacowana

Wyniki analizy ekonomicznej ocenianej przez CADTH wskazują na zysk QALY na poziomie 1,13 oraz ICUR równy 52 746 CAD/QALY (ok. 169 795 zł<sup>6</sup>). Wariant oszacowań opracowany przez CADTH uwzględniający: zanikanie efektu pembrolizumabu (ang. *treatment effect waning*), możliwość wyleczenia po przebytej nefrektomii, korektę przeżycia pacjentów z odległymi przerzutami (niedoszacowanie w modelu wnioskodawcy) oraz brak względnej intensywności dawkowania (ang. Relative Dose Intensity, RDI) wskazuje na zysk QALY na poziomie 0,86 oraz ICUR równy 93 053 CAD/QALY (299 681 zł<sup>7</sup>).

W raporcie wnioskodawcy ocenianym przez NICE raportowano ICUR na poziomie 11 138 GBP/QALY (tj. ok. 58 544,84 zł/QALY<sup>8</sup>). Dane dotyczące QALY zostały utajnione. Wariant oszacowań uwzględniający uwagi NICE (zanikanie efektu leczenia PEM, alternatywne podejście do modelowania parametrycznego, DFS w ocenie niezależnej komisji) wskazuje na ICUR równy 27 996 GDP/QALY (147 112,54 zł/QALY).

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż model został *niezależnie oceniony przez zewnętrznych ekonomistów zdrowia, którzy dokonali oceny modelu z ogólnej perspektywy ekonomiki zdrowia, a także sprawdzili błędy implementacyjne*.

*Dodatkowo, poprawność modelu w wariacie podstawowym została oceniona poprzez porównanie modelowanych wyników skuteczności z oryginalnymi źródłami, z których zaczerpnięto dane wejściowe dotyczące skuteczności (...).*

Ponadto, *prognozy modelu zostały dodatkowo zwalidowane zewnętrznie, porównując je do zaobserwowanych danych w innych badaniach. Przykładowo dane z ramienia placebo z badań dla terapii adjuwantowych innymi inhibitorami TKI były wykorzystane, aby zwalidować dane dotyczące DFS i OS w ramieniu placebo*.

<sup>6</sup> Oszacowanie na podstawie kurs NBP z dnia 1.02.2023 r.

<sup>7</sup> Ibidem.

<sup>8</sup> Ibidem.

Zgodnie z informacją podaną w AE wnioskodawcy, wyniki dotyczące skuteczności wykorzystane w modelu (w tym prawdopodobieństwo długich DFS oraz OS) oraz inne kluczowe założenia (np. założenia nt. terapii po nawrocie) zostały skonsultowane z ekspertami klinicznymi.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdziale 5.3.1 w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy założono długoterminowe utrzymanie się efektu działania PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej. W związku z tym, wykorzystując model wnioskodawcy analitycy Agencji przeprowadzili dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości uwzględniając zanikanie efektu PEM (ang. treatment effect waning) w okresach:

- od 7 do 10 lat –

- od 2 do 4 lat –

#### 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wnioskowaną interwencję – pembrolizumab – porównano z placebo.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia PEM jest terapią od komparatora.

W zakresie kluczowych ograniczeń należy wskazać na niepewność związaną z ekstrapolacją wyników dotyczących OS i DFS.

Z uwagi na niedojrzałość danych dotyczących OS w badaniu KEYNOTE-564, przeżycie całkowite nie było bezpośrednio modelowane w AE wnioskodawcy, a w długoterminowym prognozowaniu OS wykorzystano łączny wynik wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu. Przy tym należy wskazać, że szacowanie prawdopodobieństw przejść oparto głównie na danych z badania KEYNOTE-564 dotyczących przeżycia wolnego od choroby (DFS), dla których mediana nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Dodatkowo, brak jest bezpośrednich danych klinicznych potwierdzających długoterminową zależność między wzrostem DFS a wzrostem OS.

Kolejne ograniczenia obejmują m.in. brak danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego pembrolizumabu stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z RCC oraz brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego.

## 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 wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której przetestowano wpływ zmiany wartości parametrów dotyczących liczebności populacji.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. chorzy z rakiem jasnokomórkowym nerki z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki, określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, dostępnej literatury [redacted].

Tabela 25. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. [redacted].)

Liczba / odsetek		2023 r.*	Źródło
A	Liczba rozpoznań raka nerki u os. >15 r.ż.	[redacted]	[redacted]
B	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F	[redacted]	[redacted]	[redacted]
G	[redacted]	[redacted]	[redacted]
H	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]
J	[redacted]	[redacted]	
K	[redacted]	[redacted]	
L	[redacted]	[redacted]	
M	[redacted]	[redacted]	
N	[redacted]	[redacted]	
O	[redacted]	[redacted]	
P	[redacted]	[redacted]	
R	[redacted]	[redacted]	
S	[redacted]	[redacted]	
T	[redacted]	[redacted]	

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia kolejną linią terapeutyczną.

Pozostałe koszty uznano za nieróżnicujące. Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

### Udziały w rynku

W celu wyznaczenia prognozowanych udziałów w rynku dla pembrolizumabu wnioskodawca wykorzystał opinie ekspertów zebrane w trakcie ankiety eksperckiej i panelu ekspertów. Wskazano, iż zgodnie z nimi w pierwszym roku po objęciu pembrolizumabu refundacją [redacted]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3 062**	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\* wnioskodawca przyjął, że liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku będzie wynosiła [redacted] osoby rocznie

\*\*pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych (B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” oraz B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”).

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted] oraz o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	?	Oszacowania liczebności populacji docelowej w dużej mierze opierają na opiniach ekspertów wnioskodawcy, co ogranicza ich wiarygodność.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż wybór 2-letniego horyzontu czasowego jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w analizowanym przypadku, gdyż na chwilę obecną nie ma alternatywnego aktywnego leczenia pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, a co za tym idzie pembrolizumab będzie pierwszą aktywną terapią. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo wskazał, iż wybrany horyzont jest zgodny z wytycznymi HTA oraz zapisami ustawy refundacyjnej. Jednocześnie w AWB wnioskodawcy wskazano, iż ograniczeniem kalkulacji jest przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego, przez co niemożliwe było uchwycenie korzyści klinicznych, które dodatkowo generowałyby oszczędności w dłuższym czasie, co potwierdza potrzebę przeprowadzenia analizy w dłuższym horyzoncie czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i 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?	?	Założenia wnioskodawcy zostały oparte na opiniach ekspertów oraz danych historycznych NFZ dla leków finansowanych w programie lekowym „Leczenie pacjentów z rakiem nerki”. Jednocześnie brak jest innych, alternatywnych danych, na podstawie których można byłoby przeanalizować potencjalne zmiany w rynku leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Keytruda nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, a także nie ma alternatywnej opcji terapeutycznej dla pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, w związku z czym nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W ramach analizy wrażliwości przetestowano jedynie wariant minimalny i maksymalny dla liczebności populacji.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Nie uwzględniono kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia, ponieważ są takie same dla wszystkich terapii, a tym samym nie różnicują wyników analizy. Wyniki uwzględniają wpływ leczenia na nawrót choroby i stosowane terapie w kolejnej linii leczenia, a co za tym idzie pełniej wyrażają faktyczne konsekwencje objęcia leku Keytruda wnioskowanym finansowaniem. Ograniczeniem kalkulacji jest przyjęcie krótkiego horyzontu czasowego, przez co niemożliwe było uchwycenie korzyści klinicznych, które dodatkowo generowałyby oszczędności w dłuższym czasie.*

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

- Jak wcześniej wskazano (rozdz. 6.3 AWA) wybór 2-letniego horyzontu czasowego jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w analizowanym przypadku, gdyż na chwilę obecną nie ma alternatywnego aktywnego leczenia pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, a co za tym idzie pembrolizumab będzie pierwszą aktywną terapią. Biorąc pod uwagę powyższe, a także ograniczenie wskazane przez wnioskodawcę, wydaje się zasadne przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym.

- *Oszacowanie przyszłych udziałów pembrolizumabu w populacji w scenariuszu nowym zostało określone na podstawie opinii zebranych w przebiegu ankiety eksperckiej i panelu ekspertów i są to wartości ograniczone niepewnością.*

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie ocenę niepewności oszacowań liczebności populacji na wyniki analizy. Biorąc pod uwagę fakt, iż przejmowanie udziałów w rynku opiera się m.in. na opiniach ekspertów wydaje się zasadne przetestowanie również tego parametru zakładając alternatywne odsetki przejmowania udziałów przez pembrolizumab.
- Jak wskazano w AE (rozdz. 5 AWA) w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania leczenia ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego uznając te koszty za nieróżniące, jednocześnie przyjmując w ramieniu komparatora placebo.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji.

W przypadku wariantu minimalnego oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

[redacted] oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia (przejmowanie udziałów w rynku, liczebność populacji docelowej), aczkolwiek ze względu na brak wiarygodniejszych danych analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted] oraz o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji. W przypadku wariantu minimalnego oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

[redacted] oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie ocenę niepewności oszacowań liczebności populacji na wyniki analizy. Biorąc pod uwagę fakt, iż przejmowanie udziałów w rynku opiera się m.in. na opiniach ekspertów wydaje się zasadne przetestowanie również tego parametru zakładając alternatywne odsetki przejmowania udziałów przez pembrolizumab. Ponadto wybór 2-letniego horyzontu czasowego wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w analizowanym przypadku, gdyż na chwilę obecną nie ma alternatywnego aktywnego leczenia pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, a co za tym idzie pembrolizumab będzie pierwszą aktywną terapią.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni, którzy przekazali opinie (patrz: rozdz. 3.4.2.) zgłosili uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski proponuje dodać do badań przy kwalifikacji do leczenia badanie ekspresji PD-L1 oraz do kryteriów kwalifikacji kryterium ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ .

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski zwraca uwagę, że w języku polskim istnieje słowo „komponent”, które jest rodzaju męskiego, a nie ma „komponenty” – a zatem „z komponentem” a nie „z komponentą”. Ponadto wskazuje, że pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym raka nerki może być zgodnie z ChPL zastosowany w dawce 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni. Nie ma racjonalnego uzasadnienia dla wykonywania badań przed każdym podaniem leku, czyli co 3 albo co 6 tygodni, ponieważ występowanie działań niepożądanych nie zależy od sposobu dawkowania. Proponuję następujący zapis: „Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni”; punkt 11 (o badaniach czynności tarczycy) jest wtedy do usunięcia, a punkt 12 (o EKG) staje się punktem 11.

Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, prof. dr hab. n. med. Tomasz Szydełko nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Analitycy Agencji proponują doprecyzowanie zapisu dotyczącego kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, punkt 2, podpunkt a, myślnik pierwszy, o zapis: *bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0)*, co jest zgodne z kryteriami włączenia do badania klinicznego KEYNOTE-564 oraz spójne z pozostałymi zapisami proponowanego programu lekowego:

(...) 2) *pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (ang. NED, No Evidence of Disease):*

a) *pośrednie-wysokie ryzyko:*

- *pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0), (...).*

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie pooperacyjne dorosłych pacjentów z rakiem nerki, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Keytruda*, *pembrolizumab*, *RCC*, *renal cell carcinoma*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i 2 rekomendacje warunkowo pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do placebo. Agencja AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na rekomendację NICE, zaś NCPE oczekuje na złożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	Leczenie uzupełniające dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, u których ryzyko nawrotu jest średnio-wysokie lub wysokie po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	Rekomendacja: <b>warunkowo pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu przyniosło dodatkową korzyść kliniczną, z istotną statystycznie i klinicznie poprawą przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do placebo. Keytruda powinna być refundowana tylko wtedy, gdy została przepisana przez lekarza doświadczonego w leczeniu RCC, w specjalistycznych klinikach oraz pod warunkiem obniżenia ceny leku. Leku Keytruda nie należy stosować w skojarzeniu z innymi terapiami uzupełniającymi.
NICE 2022	Leczenie uzupełniające raka nerki	Rekomendacja: <b>warunkowo pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> U chorych z RCC po częściowej lub radykalnej nefrektomii, którzy mają podwyższone ryzyko nawrotu choroby zalecane jest monitorowanie. Wyniki badania klinicznego sugerują, że dodanie terapii pembrolizumabem do rutynowej obserwacji wydłuża czas do nawrotu choroby. Oszacowano, że pembrolizumab jest efektywny kosztowo w ramach zasobów NHS. Pembrolizumab jest rekomendowany pod warunkiem wypełnienia przez firmę warunków umowy handlowej.
SMC 2022	W monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych chorych na raka nerki ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu III fazy pembrolizumab istotnie poprawiał oceniany przez badaczy czas wolny od choroby (DFS) w porównaniu z placebo.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bulgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3.11.2022 r., znak PLR.4500.914.2022.28.KKL (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.12.2023 r., znak OT.4231.62.2022.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.12.2023 r.

Pismem z dnia 4.01.2023 r., znak OT.4231.62.2022.KO.17., Agencja wezwała wnioskodawcę do ponownego uzupełnienia przekazanych analiz z uwagi na brak na spełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.01.2023 r.

### Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, że w analizowanym wskazaniu nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla pembrolizumabu. Dlatego też głównym komparatorem dla pembrolizumabu w polskiej praktyce klinicznej jest naturalny przebieg choroby (placebo).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania KEYNOTE-564, porównującego pembrolizumab z placebo w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) dorosłych pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki, po zabiegu nefrektomii, z pośrednio-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub pacjentów w stadium M1 NED (ang. *no evidence of disease*) raka nerki, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego lub radioterapii z powodu raka nerki.

W badaniu KEYNOTE-564 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS). Jako drugorzędowe punkty końcowe wskazano przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz jakość życia (wyniki raportowane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO)).

Dane raportowano dla dwóch horyzontów czasowych:

- data odcięcia danych 14 grudnia 2020 r. – mediana czasu obserwacji 24,1 mies. (95%CI:14,9-41,5) dla obu grup (publikacja Choueiri 2021);
- data odcięcia danych 14 czerwca 2021 r. – mediana czasu obserwacji 30,1 mies. (IQR 20,8-47,5) dla obu grup (publikacja Powles 2022).

Przeżycie wolne od choroby definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego miejscowego nawrotu raka nerki bądź wystąpienia przerzutów lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (w ocenie badacza).

Wykazano IS dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym (HR (95% CI) = 0,68 (0,53; 0,87)) i w 30. miesięcznym okresie obserwacji (HR (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,80)). Mediana DFS nie została osiągnięta w żadnej z grup.

Odnotowano również IS dłuższy DFS w grupie stosującej PEM względem PLC w subpopulacjach:

- z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1  $\geq 1$  w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,67 (0,51; 0,88)) i 30. mies. (HR (95% CI) = 0,63 (0,49; 0,82));
- ze statusem przerzutów M0 w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,74 (0,57; 0,96));
- ze statusem przerzutów M1 NED w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,29 (0,12; 0,69));
- po całkowitej nefrektomii w 24. mies. (HR (95% CI) = 0,72 (0,56; 0,93)) i 30. mies. (HR (95% CI) = 0,66 (0,52; 0,85));
- z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu (HR (95% CI) = 0,68 (0,52; 0,89));
- z ryzykiem nawrotu M1 NED (HR (95% CI) = 0,28 (0,12; 0,66)).

Mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w żadnej z grup w populacji ogólnej. Medianę DFS osiągnięto jedynie dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu. W grupie stosującej PEM wyniosła ona 22,4 mies. (95% CI: 11,1; nie wyznaczono), w grupie stosującej PLC 11,4 mies. (95% CI: 2,9; nie wyznaczono).

Oszacowane odsetki przeżycia całkowitego dla 24-miesięcznego horyzontu czasowego wyniosły 96,6% i 93,5%, zaś dla 30 miesięcznego 95,7% i 91,4% odpowiednio w grupie PEM i PLC.

Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30 miesięcy, oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 48% (HR=0,52; 95%CI: 0,31; 0,86, p=0,0048). Jednocześnie uzyskany wyniki nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości  $p < 0,000095$  dla istotności statystycznej).

Do momentu pierwszego odcięcia danych (14.12.2020 r., mediana obserwacji 24 miesiące) odnotowano 18 zgonów w grupie pacjentów stosujących PEM (4%) oraz 33 zgony w grupie pacjentów stosujących PLC (7%). Do momentu drugiego odcięcia danych (14.06.2021 r., mediana obserwacji 30 miesięcy) odnotowano 23/496 zgony (5%) w grupie pacjentów stosujących PEM oraz 43/498 zgony (9%) w grupie pacjentów stosujących PLC. Ustalono, że do ostatecznej analizy przeżycia potrzebne jest 200 zdarzeń (w momencie ostatniego odcięcia danych odnotowano 66 zgonów).

Jakość życia w ocenie pacjentów była oceniana przy pomocy dwóch kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 (domeny PF i GHS/QoL) oraz FKSI-DRS.

Pacjenci wypełniali ankiety na początku badania (EORTC-QLQ-C30: 438/484 pacjentów z grupy PEM i 450/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 435/483 pacjentów z grupy PEM i 447/493 z grupy PLC) oraz po 52 tygodniach leczenia (EORTC-QLQ-C30: 301/484 pacjentów z grupy PEM i 325/493 z grupy PLC; FKSI-DRS: 300/483 pacjentów z grupy PEM i 328/493 z grupy PLC).

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian dla żadnego z kwestionariuszy (klinicznie istotne zmiany dla kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynoszą  $\geq 10$  punktów oraz  $\geq 3$  punkty dla kwestionariusza FKSI-DRS).

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość wyników badania KEYNOTE-564, które nie zostało zakończone (nie są rekrutowani nowi pacjenci, jednak nadal trwa obserwacja po terapii). Na podstawie dostępnych obecnie danych uzasadnione wydaje się być stwierdzenie, że stosowanie PEM wydłuża DFS w porównaniu do placebo, jednak nie można jednoznacznie odnieść tego do OS. Nie wyznaczono median czasu przeżycia wolnego od choroby ani przeżycia całkowitego. Należy również podkreślić ograniczenia samego badania związane z wysoką heterogenicznością populacji pod względem ryzyka nawrotu (znaczne różnice w liczebności pacjentów w grupach pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka nawrotu). Oparcie analizy klinicznej wyłącznie na jednym badaniu charakteryzującym się niedojrzalymi danymi ogranicza możliwość pełnego wnioskowania na temat skuteczności pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Należy również podkreślić, iż w rekomendacji NICE z 2022 r. także zwrócono uwagę na niedojrzałe dane z badania KEYNOTE-564, aczkolwiek ostateczna analiza zaplanowana na rok 2024 może nie dostarczyć lepszych danych od tych dostępnych obecnie. Mimo to, komisja NICE uznała, że pembrolizumab obniża ryzyko nawrotu w porównaniu do placebo i zarekomendowała jego stosowanie w ocenianej populacji.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej, jednak należy podkreślić, że Keytruda została zarejestrowana we wnioskowanym wskazaniu przez EMA w styczniu 2022 r., a przez FDA w grudniu 2021 r.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę (mediana dawek :17 (IQR 0-17) w obu grupach) PEM lub PLC (odpowiednio 488 i 496 pacjentów). Mediana czasu leczenia wyniosła 11,1 mies. (IQR 0,0-14,3) w grupie PEM oraz 11,1 mies. (IQR 0,0-15,4) w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane były rejestrowane od randomizacji do 30 dni po zakończeniu terapii, z wyjątkiem poważnych zdarzeń niepożądanych, które rejestrowano do 90 dni po zakończeniu terapii.

U większości pacjentów w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane (96,3% w grupie PEM, 91,1% w grupie PLC), stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia w grupie stosującej PEM względem PLC. Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5., przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej PEM względem PLC.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny odnotowanych w okresie obserwacji stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia: świądu, wysypki, nudności, kaszlu oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy w grupie stosującej PEM względem PLC. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania między badanymi grupami w zakresie: zmęczenia, biegunki, bólu stawów, bólu głowy, astenii, bólu pleców oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi.

Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5. związane z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym w grupie stosującej PEM względem PLC.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**



W związku z tym, iż brak jest technologii medycznych obecnie refundowanych w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W zakresie kluczowych ograniczeń należy wskazać niepewność związaną długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Keytruda (substancja czynna pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego pt. „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted] oraz o ok. [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji. W przypadku wariantu minimalnego oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted].

[redacted] oszacowane koszty inkrementalne dla leku Keytruda wyniosły [redacted] odpowiednio w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jedynie ocenę niepewności oszacowań liczebności populacji na wyniki analizy. Biorąc pod uwagę fakt, iż przejmowanie udziałów w rynku opiera się m.in. na opiniach ekspertów wydaje się zasadne przetestowanie również tego parametru zakładając alternatywne odsetki przejmowania udziałów przez pembrolizumab. Ponadto wybór 2-letniego horyzontu czasowego wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w analizowanym przypadku, gdyż na chwilę obecną nie ma alternatywnego aktywnego leczenia pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, a co za tym idzie pembrolizumab będzie pierwszą aktywną terapią.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski proponuje dodać do badań przy kwalifikacji do leczenia badanie ekspresji PD-L1 oraz do kryteriów kwalifikacji kryterium ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ .

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski zwraca uwagę, że w języku polskim istnieje słowo „komponent”, które jest rodzaju męskiego, a nie ma „komponenty” – a zatem „z komponentem” a nie „z komponentą”. Ponadto wskazuje, że pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym raka nerki może być zgodnie z ChPL zastosowany w dawce 200 mg co 3 tygodnie albo 400 mg co 6 tygodni. Nie ma racjonalnego uzasadnienia dla wykonywania badań przed każdym podaniem leku, czyli co 3 albo co 6 tygodni, ponieważ występowanie działań niepożądanych nie zależy od sposobu dawkowania. Proponuję następujący zapis: „Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni”; punkt 11 (o badaniach czynności tarczycy) jest wtedy do usunięcia, a punkt 12 (o EKG) staje się punktem 11.

Analicy Agencji proponują doprecyzowanie zapisu dotyczącego kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, punkt 2, podpunkt a, myślnik pierwszy, o zapis: *bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0)*, co jest zgodne z kryteriami włączenia do badania klinicznego KEYNOTE-564 oraz spójne z pozostałymi zapisami proponowanego programu lekowego:

(...) 2) *pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (ang. NED, No Evidence of Disease):*

a) *pośrednie-wysokie ryzyko:*

*pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0), (...)*

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i 2 rekomendacje warunkowo pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu do placebo. Agencja AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na rekomendację NICE, zaś NCPE oczekuje na złożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach ewentualnych zmian związanych z publikacją pełnotekstowej wersji wyników badania Keynote-564 dla 30-miesięcznego okresu obserwacji (Powles 2022).</p> <p>Niezbędna jest również aktualizacja wyszukiwania rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, w tym uwzględnienie najnowszych wytycznych NCCN (version 3.2023) oraz rekomendacji refundacyjnych CADTH oraz NICE.</p> <p>Ponadto, w dniu 28.10.2022 r. zmiana uległa wysokość progu użyteczności kosztowej. Nowa wysokość progu wynosi 175 926 zł. Uprzejmie proszę o aktualizację oszacowań ceny progowej.</p>	TAK	W odpowiedzi uzupełniono dane wymaganym zakresie.
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>1. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>W przedłożonym modelu nie uwzględniono możliwości osiągnięcia stanu wyleczenia (stan wolny od choroby) po przebytej nefrektomii. Proszę o przedstawienie uzasadnienia dla przyjętego podejścia.</p>	TAK	W odpowiedzi podano wyjaśnienie w wystarczającym zakresie.
<p>2. Analiza wrażliwości nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5., (§ 5 ust. 9 pkt 1);</li> <li>- uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2);</li> <li>- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</li> </ul> <p>Prezentację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości ograniczono do wykresów tornado zaproponowanych przez autorów modelu oryginalnego. Nie przedstawiono omówienia testowanych parametrów oraz uzasadnienia dla przyjętych zakresów zmienności. Ponadto nie przedstawiono cen progowych odpowiadających każdemu ICUR oszacowanemu w analizie wrażliwości.</p> <p>Należy również zauważyć, iż w modelu oprócz użyteczności oszacowanych na podstawie badania KEYNOTE-564 uwzględniono również dane z badania KEYNOTE-426. Jednocześnie nie przedstawiono wyjaśnień dotyczących przyjętych wartości.</p>	TAK	W odpowiedzi przeprowadzono aktualizację analiz w wymaganym zakresie.
<p>3. Dodatkowo, udziały poszczególnych terapii w leczeniu I i kolejnych linii uwzględnione w oszacowaniach uzyskano w ramach przeprowadzonej ankiety eksperckiej. Jednocześnie w analizie wrażliwości nie uwzględniono alternatywnych danych (np. danych NFZ). Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego</p>	TAK	W odpowiedzi podano wyjaśnienie w wystarczającym zakresie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p>Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie został przeprowadzony w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – MEDLINE (Pubmed). Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz.</p>		
<p>4. Oszacowań BIA, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Założenia wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej (m.in. odsetek pacjentów z pośrednim-wysokim lub wysokim ryzykiem wznowy raka nerki lub chorych w stadium M1 NED raka nerki, odsetek pacjentów z nowotworem bez pierwotnego rozsiewu) oraz założenia dotyczące liczby pacjentów stosujących pembrolizumab w scenariuszu nowym przyjęto głównie na podstawie danych raportowanych w opiniach eksperckich. Ponadto, liczebność populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym oszacowano na podstawie arbitralnych założeń. Biorąc powyższe pod uwagę, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę w wariancie maksymalnym może być niedoszacowana.</p> <p>W związku z tym, należy przedstawić alternatywne warianty obliczeń, uwzględniające np. dane epidemiologiczne wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji. Ponadto, należy przedstawić wyjaśnienie dotyczące założeń przyjętych w analizowanych wariantach.</p> <p>Należy również zauważyć, iż udział schematów w I linii leczenia RCC przyjęto wyłącznie na podstawie danych eksperckich. Nie przeprowadzono testowania alternatywnych wartości.</p>	TAK	W odpowiedzi podano wyjaśnienie w wystarczającym zakresie.
<p>5. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia):</p> <p>Przyjęty przez wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy jest okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi na rynku, a otrzymane wyniki nie pozwalają na pełną ocenę wpływu objęcia pembrolizumabu refundacją na budżet płatnika publicznego, w związku z czym konieczne jest wydłużenie przyjętego horyzontu czasowego.</p>	NIE	Wnioskodawca nie uwzględnił dłuższego horyzontu czasowego.
<p>III. W ramach wskazania źródeł danych:</p> <p>6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, dla których nie podano danych bibliograficznych m.in. wykorzystana w AE metaanaliza sieciowa badań nad zaawansowanym RCC, z której uzyskano dane HR dla OS i PFS dla zaawansowanych schematów leczenia (poza sunitynibem).</p>	TAK	W odpowiedzi uzupełniono dane wymaganym zakresie.
<p>7. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych (ankieta i panel ekspertów), jednak nie podano imion i nazwisk ekspertów, ani treści wspomnianych opinii.</p>	NIE	Wnioskodawca nie przekazał imion i nazwisk ankietowanych ekspertów ani pełnych treści ich opinii.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Choueiri 2021	Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391. PMID: 34407342.
Choueiri 2021 PRO	Choueiri T. K., Tomczak P., Park S. H., Venugopal B. i in., Pembrolizumab (pembro) vs placebo as adjuvant therapy for patients (pts) with Renal Cell Carcinoma (RCC): patient-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-564, <i>Annals of oncology</i> , 32 S679-S680, 2021.
Choueiri 2022	Choueiri T, Tomczak P, Park S, I in. Pembrolizumab as Post Nephrectomy Adjuvant Therapy for Patients with Renal Cell Carcinoma: Results from 30-months Follow-up of KEYNOTE-564, <i>ASCO-GU 2022</i> .
Powles 2022	Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 Sep;23(9):1133-1144. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Jan;24(1):e10. PMID: 36055304.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2022	All Wales Medicines Strategy Group, Medicines appraisals, pembrolizumab (Keytruda), <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda18/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda18/</a>
CADTH 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pembrolizumab, <a href="https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4">https://www.cadth.ca/pembrolizumab-4</a>
EAU 2022	European Association of Urology, Guidelines: Renal Cell Carcinoma <a href="https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma">https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma</a>
ESMO 2019	European Society for Medical Oncology, Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma</a>
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer version 4.2023 <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1440">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1440</a>
NCI 2022	National Cancer Institute, Renal Cell Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, (aktualizacja 18.07.2022 r.) <a href="https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq</a>
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics, Pembrolizumab (Keytruda) for adjuvant treatment of RCC. HTA ID: 22026 <a href="https://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-adjuvant-treatment-of-rcc-hta-id-22026/">https://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-adjuvant-treatment-of-rcc-hta-id-22026/</a>
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma, Technology appraisal guidance [TA830], <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta830">https://www.nice.org.uk/guidance/ta830</a>
PTOK 2021	Wysocki P.J., Chłosta P., Chrzan R., et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a>
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium/ Medicines advice/ pembrolizumab (Keytruda) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-rcc-full-smc2479/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-rcc-full-smc2479/</a>

### Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.11.2022)
FDA	Food and Drug Administration <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-renal-cell-carcinoma">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-renal-cell-carcinoma</a>
Ługowska 2012	Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A., Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M., Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research.</i> 2012;2:41-47.
Motzer 2013	Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(30):3791-3799.
Motzer 2015a	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015;373(19):1803-1813.
Motzer 2015b	Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(15):1473-1482.

---

Motzer 2018	Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018;118(9):1176-1178.
raport OT.4231.61.2021	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” w zakresie III linii leczenia (nr w BIP 178/2021) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7612-178-2021-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7612-178-2021-zlc</a>
Riaz 2021	Riaz IB, He H, Ryu AJ, et al. A Living, Interactive Systematic Review and Network Meta-analysis of First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2021.
Rini 2019	Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, I in. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
SEER-Medicare	SEER. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html</a>

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w leczeniu pooperacyjnym u dorosłych pacjentów z rakiem nerki, [REDACTED], Warszawa 2022 ([REDACTED])
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Keytruda (pembrolizumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.62.2022.KO.17
- Załącznik 6. Projekt programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”