

## Rekomendacja nr 3/2017

z dnia 9 stycznia 2017r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1.

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrexedem pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana.

Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetrexedem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z nie uwzględnieniem kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących częściej

w ramieniu wnioskowanej technologii niż w ramieniu docetakselu (niedoczynności i nadczynności tarczycy) oraz uwzględnieniem porównania z pemetrexedem dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo nie wykonania tego porównania w analizie klinicznej.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [redacted] w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Jak wskazują opinie ekspertów klinicznych, populacja pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego może wynosić od 1000 do 1500 osób, co zwiększa niepewność co do faktycznego wpływu finansowania terapii na budżet płatnika (oszacowania wnioskodawcy zakładają, że prognozowana liczba pacjentów wyniesie od 336 do 408 osób).

**Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.**

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, cena zbytu netto: [redacted];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Problem zdrowotny**

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2003-2013 notowany jest wzrost zachorowań, zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się m.in. docetaksel, pemetrexed, erlotynib lub kryzotynib, , radiochemioterapię.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach chemioterapii:
  - docetaksel – w ramach grupy limitowej 1013.0, katalog chemioterapii C19
  - pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0, katalog chemioterapii C19;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
  - I lub II linia leczenia: pemetreksed - w ramach grupy limitowej 1034.0; gefitynib – w ramach grupy limitowej 1087.0.; erlotynib – w ramach grupy limitowej 1085.0;
  - II lub III linia leczenia: kryzotynib – w ramach grupy limitowej 1151.0

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Pembrolizumab (PEMBR) poprzez oddziaływanie na receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda, wnioskowany lek posiada następujące wskazania rejestracyjne:

- w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PDL1 (ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1) w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji drugiej pod względem obecności  $\geq 50\%$  komórek z ekspresją ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death-ligand , PD-L1 $\geq 50\%$  ).

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

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

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

Ocenę skuteczności PEMBR przeprowadzono w porównaniu z docetakscelem (DTC) oraz pemetrexedem (PMX). Do analizy włączono:

- do porównania bezpośredniego PEMBR vs. DTC - 1 randomizowane badanie (KEYNOTE-010) Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 1034 osoby (uwzględniająca wnioskowaną populację docelową z PD-L1>50%) , zaś mediana okresu obserwacji 13,1 miesiąca. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia w badaniu).
- do porównania pośredniego przez wspólny komparator (DTC) PEMBR vs. PMX włączono dodatkowo 4 badania RCT (Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014) porównujące PMX vs. DTC. Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 109-571 osób (brak kwalifikacji względem ekspresji PD-L1), zaś okres obserwacji w zależności od badania wynosił 7,5 miesiąca (mediana) – 2 lat. Badania zostały ocenione na 2/5 punktów w skali Jadad (brak informacji o utracie pacjentów z badania oraz brak zaślepienia badania)

### Skuteczność

#### Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR vs. DTC

W badaniu KEYNOTE-010 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o 46% (HR- iloraz hazardów, *ang. hazard ratio* (95% CI)= 0,54 [0,38; 0,77]) w populacji PD-L1 TPS ≥50% ;
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 41% (HR(95% CI)= 0,59 [0,44; 0,78]) w populacji PD-L1 TPS ≥50%;
- prawie czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1 TPS ≥50% (RR-ryzyko względne, *ang. relative risk, risk ratio* (95% CI) =3,83 [2,10; 6,97], NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego *ang. numer needed to treat*) (95% CI) = 5 [4; 8]);
- 18 % niższe ryzyko zgonu lub progresji choroby (RR(95% CI) = 0,82 [0,71; 0,96], NNT(95% CI) = 8 [5; 31]) oraz 26% niższe ryzyko wystąpienia zgonów ogółem w populacji PD-L1 TPS ≥50% (RR-95% CI= 0,74 [0,58; 0,94]);
- 28% niższe ryzyko przerwania terapii niezależnie od przyczyny RR(95% CI)= 0,72 [0,63; 0,81]).

Brak istotnie statystycznych różnic we wnioskowanej populacji odnotowano w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie;

- czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- odsetka pacjentów wolnych od progresji choroby w momencie przeprowadzenia analizy danych spośród chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (kryteria RECIST 1.1, ocena przez niezależną komisję);

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (ang. *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*). Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się z trzech modułów: skali czynnościowej, skali objawowej oraz skali ogólnego stanu zdrowia. W kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 zastosowanie ma skala punktowa od 1 do 4 określająca częstość (nigdy, czasami, często, bardzo często) występowania ocenianego parametru. Wyższa liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu oznacza gorszą jakość życia. Wyniki dotyczą średniej zmiany wartości wyników kwestionariusza względem wartości początkowej dla PEMBR vs DCT u pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ).

Zgodnie z przytoczonymi wynikami stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT spowodowało mniejszy negatywny wpływ na funkcjonowanie pacjenta w zakresie: ogólnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych oraz społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i DCT były znikome (wynosiły zaledwie 0,2 i 0,5 pkt). Również w skali objawowej DCT wykazał pogorszenie większości ocenianych aspektów. PEMBR natomiast przyczynił się do niewielkiego pogorszenia (wzrost średniej wartości) w zakresie odczuwanego zmęczenia. Nie podano istotności statystycznej przedstawionych wyników.

#### Wyniki porównania pośredniego PEMBR vs. PMX

Wyniki porównania pośredniego wskazują różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o 49% (porównanie ze wszystkimi dostępnymi badaniami, w fazie podstawowej badań) HR (95%CI)= 0,51 [0,35; 0,76]
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 40% (porównanie ze wszystkimi dostępnymi badaniami) HR (95%CI)= 0,60 [0,43; 0,82]
- ponad trzykrotnie wyższą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (porównanie ze wszystkimi dostępnymi badaniami) RR(95%CI)=3,42 [1,70; 6,88]
- prawie trzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (porównanie ze wszystkimi dostępnymi badaniami) RR(95%CI)= 2,90 [1,22; 6,88].

Brak istotnych statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie
- przerwania terapii.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Wyniki porównania bezpośredniego PEMBR vs. DTC

Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść PEMBR w porównaniu z DTC uzyskano w zakresie:

- niższego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem (RR(95% CI)= 0,78 [0,71; 0,86, NNT(95% CI)=6 [5; 10]),

- niższego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które określono jako związane z leczeniem w stopniach 3–5 (RR(95% CI)= 0,36 [0,26; 0,49], RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*)(95% CI)= -0,23 [-0,29;-0,16]).

Istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR względem DCT zaraportowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, zmęczenia, biegunki, osłabienia, zapalenia jamy ustnej, anemii, łysienia oraz neutropenii. Natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko wiązało się z wystąpieniem wysypki.

W badaniu zdefiniowano również rodzaj zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu definiowanych *a priori*, w oparciu o ich prawdopodobną etiologię immunologiczną. Analiza częstości ich występowania w badanych grupach wykazała, że stosowanie PEMBR w porównaniu do DCT istotnie statystycznie zwiększa ryzyko rozwinięcia się u pacjentów niedoczynności i nadczynności tarczycy. Porównania w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w stopniach 3–5 nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBR oraz DCT.

#### Wyniki porównania PEMBR vs. PMX

Z uwagi na różne definicje punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem w badaniu KEYNOTE-010 (PEMBR vs. DTC) i prawdopodobnie związane z leczeniem w badaniu Sun 2013 (PMX vs. DTC). Zestawienie dotyczy wyników uzyskanych dla populacji pacjentów z NDRP (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ). Analiza wyników wykazała, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem/prawdopodobnie związane z leczeniem, wyniósł ogółem odpowiednio 63% dla PEMBR i 75% dla PMX. Natomiast zdarzenia prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 4% pacjentów z grupy PEMBR oraz 2% z grupy PMX. W Na podstawie zestawienia można stwierdzić, że żadne z uwzględnionych zdarzeń niepożądanych nie występowało częściej u pacjentów leczonych PEMBR w porównaniu z pacjentami leczonymi PMX.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, ból stawów, zmęczenie. Z kolei często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujące działania niepożądane to: niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, suchość oczu, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry, rumień, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle kończyn, zapalenie stawów, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Odnaleziono komunikaty na stronach Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) które dotyczyły zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią (w większości pochodzenia immunologicznego):

- komunikat FDA z 2015r. dotyczył zmiany treści ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w zakresie poszerzenia sekcji środków ostrożności, gdzie dodano informację o możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1. oraz wystąpienia innych niepożądanych reakcji o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego,

zapalenia nerwu wzrokowego, rhabdomyolizy) oraz reakcji związanych z infuzją, mających ciężki i zagrażający życiu charakter.

- komunikat MHRA z 2016r. przedstawia zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach programu „Yellow Card Scheme”. Do momentu opublikowania zestawienia otrzymano 27 raportów dotyczących łącznie 74 zdarzeń niepożądanych oraz 3 raporty dotyczące przypadków śmiertelnych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda.
- na stronie EMA odnaleziono zestawienie 2464 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących pembrolizumabu, zgłaszanych w 1162 raportach w systemie EudraVigilance.

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- porównanie skuteczności PEMBR vs DTC zostało oparte o 1 badanie RCT. Natomiast w zakresie porównania PEMBR vs. PMX konieczne było wykonanie porównania pośredniego. Wszystkie włączone do analizy badania nie były próbami zaślepienymi co wpływa na obniżenie ich jakości;
- pomimo dużej liczby pacjentów (691 w grupie PEMBR 2mg/kg mc i 10 mg/kg/mc) włączonych do badania KEYNOTE-010, stosunkowo niewielka ich część (139 osób) pokrywa się z populacją docelową przedmiotowego wniosku tj. pacjenci z PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  ( $\geq 50\%$  komórek z ekspresją PD-L1) leczeni pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. Badanie obejmowało również pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych (PD-L1 TPS  $\geq 1\%$ ), a także leczonych PEMBR w dawce 10 mg/kg mc;
- analiza bezpieczeństwa PEMBR vs DTC została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana PD-L1  $\geq 1\%$ , natomiast dla porównania pośredniego PEMBR vs. PMX niemożliwe było przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa ze względu na różne definicje punktów końcowych, zatem brak jest wyników umożliwiających wnioskowanie w tym zakresie.
- populacja uwzględniona w badaniach wykorzystanych do porównania pośredniego nie była kwalifikowana względem ekspresji PD L1, w związku z czym była populacją szerszą niż docelowa i niejasne jest w jakim stopniu wyniki z tych badań można odnieść do populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ .

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniu Sun 2013 sposób raportowania wyników był niejasny i nieprecyzyjny, dane podawane w publikacji były niespójne (tekst vs wykresy) i dodatkowo różniły się od danych raportowanych na stronie clinicaltrials.gov;

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

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

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

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

Ocenę efektywności kosztowej PEMBR przeprowadzono względem DTC oraz PMX, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania i progresji choroby, leków dodatkowych, kolejnych linii leczenia, opieki terminalnej, leczenia zdarzeń niepożądanych. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR w miejsce DTC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania PEMBR vs DTC wyniósł 256 069 zł/QALY z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 438 517zł/QALY bez uwzględnienia RSS. W perspektywie wspólnej inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wyniósł 256 026 zł/QALY z RSS i 438 474 zł/QALY bez RSS.

Dla porównania PEMBR vs. PMX oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł 241 391 zł/QALY z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 430 422 zł /QALY bez uwzględnienia RSS. W perspektywie wspólnej inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wyniósł 241 309 zł/QALY z RSS i 430 340 zł/QALY bez RSS.

Oszacowane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku wynoszą z perspektywy NFZ :

- PEMBR zamiast DCT: ██████████ zł bez RSS
- PEMBR zamiast PMX: ██████████ bez RSS

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego, a oszacowane wartości cen progowych są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej ██████████

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania PEMBR vs. DCT wskazała, że największy wpływ na wynik analizy mają (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej):

- uwzględnienie 28 miesięcznego horyzontu czasowego – wzrost ICUR o około ██████████ ( ██████████ w wariancie bez RSS) względem analizy podstawowej,



- zmiana wartości użyteczności (w analizie podstawowej przyjęto użyteczności z badania KEYNOTE-010, w analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności z publikacji Chouaid 2013 , Nafees 2008 oraz użyteczności uzależnione od czasu do zgonu) – wzrost ICUR o około [ ] ([ ] w wariancie bez RSS)
- zmiana rozkładu przeżycia całkowitego na log-logistyczna - spadek ICUR o około [ ] ([ ] w wariancie bez RSS)

Dla porównania PEMBR vs. PMX jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wynik analizy mają (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej):

- uwzględnienie 28 miesięcznego horyzontu czasowego – wzrost ICUR o około [ ] ([ ] w wariancie bez RSS) względem analizy podstawowej,
- zmiana wartości użyteczności – wzrost ICUR o około [ ] ([ ] w wariancie bez RSS)
- zmiana rozkładu przeżycia całkowitego na log-logistyczny - spadek ICUR o około [ ] ([ ] w wariancie bez RSS)

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej 0,2%-6,8% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności dla analizy uwzględniającej porównanie PEMBR vs DCT oraz 0%-4,3% dla porównania PEMBR vs PMX w wariancie z RSS/bez RSS dla perspektywy NFZ/wspólnej. Zgodnie z powyższym terapia PEMBR w porównaniu z DCT jest technologią nieopłacalną kosztowo z prawdopodobieństwem ok. 93-99%, natomiast w porównaniu do PMX ok. 96-100%.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- w modelu ekonomicznym przeprowadzono porównanie pośrednie dla PEMBR i PMX dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo nie wykonania powyższego porównania w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- ekstrapolacja danych z okresów obserwacji wskazanych w badaniach na dożywni horyzont czasowy analizy (20-letni) może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej. Należy także zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości parametr ten był analizowany i powodował on wzrost wartości ICUR;
- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących znamienne częściej w grupie PEMBR niż DCT – niedoczynności i nadczynności tarczycy. Uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych spowoduje niewielki wzrost wydatków płatnika zarówno w grupie PEMBR, jak i DCT, gdyż niedoczynność tarczycy występuje odpowiednio u 8% i 1% chorych, natomiast nadczynność tarczycy u 7% i 1% chorych. W przypadku wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych należy uwzględnić następujące koszty: koszt wizyt ambulatoryjnych w celu przepisania leku (3 wizyty w ciągu roku), koszt monitorowania leczenia (badanie diagnostyczne mierzące poziom hormonu TSH) oraz koszt leków dodatkowych;

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 10 miesięcy, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie PEMBR po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 336, 406, 408 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, koszty leków dodatkowych, kwalifikacja do leczenia (koszt testu PD-L1), monitorowanie terapii i progresja choroby, leczenie kolejnej linii, leczenie zdarzeń niepożądanych.

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne bez uwzględnienia RSS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 35,03 mln zł w I roku, 93,04 mln zł w II roku i 119,66 mln zł w III roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą odpowiednio [redacted] mln zł w pierwszych 3 latach refundacji.

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oszacowane wyniki inkrementalne przy uwzględnieniu RSS wyniosą od [redacted] w I roku refundacji do [redacted] w III roku refundacji. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS wyniosą inkrementalnie od 35,01 mln zł w I roku refundacji do 119,64 mln zł w III roku refundacji.

Zgodnie z przedłożoną analizą wpływu na budżet największy wpływ na wyniki analiz wrażliwości ma: założenie dot. wykonywania testu PD-L1 u 100% pacjentów (wzrost kosztów inkrementalnych związanych z uwzględnieniem kosztu testu o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS) oraz włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku (wszystkich) (wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 68%, 19% i 8% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem/bez RSS).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosi od 336 do 408 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu

czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów (1 000 do 1 500 pacjentów).

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- przedstawiony model prawdopodobnie uwzględni wykonanie testu na obecność ekspresji PD-L1 tylko w populacji pacjentów stosujących później PEMBR. Nie uwzględniono faktu, iż zgodnie z założeniami test powinien być wykonany w populacji pacjentów, która się kwalifikuje do leczenia (z NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV, o stopniu sprawności 0-1 wg ECOG), tj. od 1 180 do 1 431 osób w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy. Uwzględnienie wykonania testu u tych osób (pomimo tego iż nie zostaną ostatecznie włączeni do programu z uwagi na niespełnienie kryterium obecności ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ ) spowoduje wzrost kosztów w scenariuszu nowym o około 0,5 mln PLN;
- rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych docetaksemem oraz pemetreksedem został oszacowany na podstawie danych zagranicznych z uwagi na brak danych polskich;
- w analizie u części pacjentów może nastąpić podwójne naliczanie kosztów leczenia (w progresji) oraz kosztów monitorowania choroby. Wynika to z trudności dokładnego określenia czasu przejścia pacjenta w stan progresji;
- w analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia oraz kosztów: kwalifikacja do leczenia, monitorowanie terapii i progresja choroby, leczenie w kolejnej linii i leczenie zdarzeń niepożądanych. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności. Ze względu na ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, wnioskodawca mógłby również zaproponować instrument podziału ryzyka oparty o efekty zdrowotne

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W przedstawionym programie lekowym dla pembrolizumabu czas leczenia trwa do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, tj. wystąpienie progresji choroby, pogorszenie jakości życia pacjenta, nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność, nieakceptowalna nadwrażliwość na lek, rezygnacja pacjenta lub ciąża. Należy podkreślić, że odnaleziono rekomendacje The National Institute for Health and Care Excellence 2016 oraz Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health 2016, w których określenie czasu trwania leczenia częściowo pokrywało się z powyżej wymienionymi w zakresie wystąpienia progresji choroby oraz nieakceptowalnej toksyczności, aczkolwiek z zastrzeżeniem maksymalnego czasu trwania leczenia do dwóch lat, w zależności od tego, który czynnik pojawi się pierwszy. Założenie to wynika z czasu trwania badania KEYNOTE-010 (28 miesięcy) oraz braku danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia. W rekomendacjach powołano się także na informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny, iż żaden pacjent nie kontynuował leczenia po upływie dwóch lat, w związku z powyższym należałoby rozważyć wprowadzenie takiego ograniczenia w proponowanym programie lekowym. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż we wniosku refundacyjnym złożonym przez wnioskodawcę podano informację, iż w krajach refundujących pembrolizumab wskazanie do stosowania jest zgodne z ChPL, a więc bez ograniczenia ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ .

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie na rynek odpowiedników dla trastuzumabu rituximabu, natalizumabu, palivizumabu, iwabradyny, pregabaliny oraz wziewnych leków antycholinergiczne o długim działaniu

Oszczędności oszacowano na [redacted] w okresie marzec 2017–grudzień 2017 roku, [redacted] w 2018 roku oraz [redacted] w 2019 roku. Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy, całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem RSS) związane z finansowaniem produktu leczniczego Keytruda wyniosą około [redacted].

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych (National Comprehensive Cancer Network 2017, American Society of Clinical Oncology 2016, European Society of Medical Oncology 2016, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013, Jassem 2014, National Institute for Health and Care Excellence 2011, 2016, National Cancer Institute 2015, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2014, Alberta Health Services, 2013, American Society of Clinical Oncology 2013)) wskazujących postępowanie w ramach II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Należy podkreślić, że pembrolizumabu wnioskowane wskazanie ma zarejestrowane od lipca 2016 wiec wszystkie wydane wcześniej nie mogły się do niego odnosić.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się m.in. docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib, leczenie chirurgiczne, radiochemioterapię oraz leczenie oparte o związki platyny. Należy podkreślić, że pembrolizumab wskazanie nie drobnokomórkowy rak płuca ma od lipca 2016 wiec wszystkie wydane wcześniej nie mogły się do niego odnosić.

W wytycznych NCCN 2016 zwrócono uwagę na zastosowanie pembrolizumabu w drugiej linii leczenia dla pacjentów po progresji choroby lub po pierwszej linii leczenia, gdyż poprawia ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W drugiej linii leczenia NCCN 2016 zaleca także stosowanie erlotynibu (wyższość w stosunku do terapii BSC), pemetreksedu, docetakselu oraz niwolumabu, który w porównaniu do docetakselu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. W przypadku terapii raka płaskonabłonkowego, NCCN 2016 zaleca stosowanie paklitakselu, winorelbiny, etopozydu, gemcytabiny, docetakselu w monoterapii bądź w terapii skojarzonej z karboplatiną. Także NICE 2016 rekomenduje terapię miejscowo zaawansowanego bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 przy wykorzystaniu pembrolizumabu u dorosłych chorych po przebytej co najmniej 1 linii chemioterapii (bądź leczenia ukierunkowanego w przypadku występowania czynnika EGFR bądź ALK). Leczenie pembrolizumabem powinno być przerwane po 2 latach terapii, w trakcie których nie odnotowano progresji choroby. Komisja stwierdziła, iż pembrolizumab wywiera korzystny wpływ na stan zdrowia pacjentów.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną rekomendację pozytywną, jedną rekomendację pozytywną warunkową i jedną rekomendację negatywną.

W 2016 r. NICE wydał rekomendację pozytywną podkreślając znaczący wpływ leku na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, aczkolwiek z zastrzeżeniem obniżenia ceny leku oraz zakończenia terapii po upływie dwóch lat leczenia.

pCORD (ang. pan-Canadian Oncology Drug Review) w 2016 roku wydało rekomendację pozytywną warunkową uzależnioną od osiągnięcia akceptowalnego poziomu stosunku kosztów do efektywności leczenia. Finansowanie produktu leczniczego Keytruda powinno dotyczyć pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1  $\geq 1\%$ , którzy są w ogólnym dobrym stanie zdrowia. Leczenie należy kontynuować przez okres maksymalnie dwóch lat.

Natomiast ZN (Holenderski Instytut Kosmetyczny, Zorginstituut Nederland) wydał w 2016 roku rekomendację negatywną. ZN uargumentowało swoją decyzję zbyt wysoką ceną produktu leczniczego Keytruda jak również paliatywnym charakterem tego leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Keytruda jest obecnie refundowany w czterech krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Spośród 7 krajów o PKB *per capita* zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry), wnioskowana technologia medyczna jest dostępna i refundowana jedynie w Grecji. We wszystkich krajach finansujących produkt leczniczy Keytruda ze środków publicznych refundacja wynosi 100%. W żadnym z powyższych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.10.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.530.2016.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab), kod EAN: 5901549325003, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab), kod EAN: 5901549325003, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
2. Raport nr OT.4351.38.2016 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34) Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 grudnia 2016 r.