



Rekomendacja nr 37/2017

z dnia 23 czerwca 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, Keytruda (pembrolizumab),
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka,
4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu
nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:
C34)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” **pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.**

Uzasadnienie rekomendacji

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

Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Stanowi to ograniczenie wiarygodności badania, które może sugerować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej uzyskiwane efekty zdrowotne mogą być odmienne.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS).



Oszacowany Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (w wariancie z RSS) jest ponad [] krotnie wyższy od wskazanego progu opłacalności.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości [] [] W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także wskazanie, że przyjęte w modelu odsetek pacjentów i procent przyjęcia rynku stanowi założenie konserwatywne, które może nie odzwierciedlać warunków rzeczywistych.

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: [] PLN
- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126, cena zbytu netto: [] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu 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 miąższu 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 I linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się stosowanie terapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna (CIS) lub karboplatyna (CRB)) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina (GMB), paklitaksel (PAX) lub winorelbina).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r. poz. 51), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są:

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - docetaksel, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina, ifosfamid, paklitaksel, winorelbina;
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - I lub II linia leczenia: pemetreksed (PMX) – 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.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako terapię alternatywną do pembrolizumabu terapię z zastosowaniem standardowej chemioterapii dwulekowej (SoC), co nie budzi zastrzeżeń Agencji.

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 jest wskazany w leczeniu:

- zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportionscore) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem vedotin (ang. 3BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem wymienionym w pozycji 2.

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 SoC. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (KEYNOTE-024) Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 306 osób, zaś mediana czasu leczenia wynosiła 7 miesięcy w ramieniu PEMBR i 3,5 miesiąca w ramieniu SoC. W ramach terapii SoC pacjenci stosowali schematy: CRB + PMX, CIS + PMX, CRB + GEM, CIS + GEM CRB + PAX. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad (brak zaślepienia w badaniu. Biorąc pod uwagę skalę Cochrane można stwierdzić w badaniu wysokie ryzyko błędu wykonania z powodu braku zaślepienia uczestników badania oraz personelu/ badaczy oraz niejasne ryzyko błędu selekcji związane z generowaniem sekwencji losowej.

Skuteczność kliniczna

W badaniu KEYNOTE-024 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka zgonu o 40% (HR- iloraz hazardów, *ang. hazard ratio* (95% CI)= 0,60 [0,41; 0,89] (mediana czasu obserwacji 11,2 miesiąca);
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 50% (HR(95% CI)= 0,50 [0,37; 0,68] (mediana czasu obserwacji 11,2 miesiąca);
- Wyższe o 61% prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, RR (ryzyko względne, *ang. relative risk, risk ratio*)(95% CI)=1,61 [1,18; 2,20], NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, *ang. numer needed to treat*) (95% CI) = 6 [4; 16]
- Wyższe o 51% prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie RR(95% CI)= 1,51 [1,09; 2,08], NNT(95% CI) = 8 [5; 31]

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano dla punktu końcowego - całkowitej odpowiedzi na leczenie.

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*) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*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 SoC wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie następujących parametrów skali oceny funkcjonalnej (EORTC QLQ-LC13): globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. W pozostałych dwóch aspektach – funkcjonowaniu poznawczym oraz emocjonalnym – różnice pomiędzy PEMBR i SoC były znikome (wynosiły zaledwie 0,63 i 0,9 pkt).

Ponadto istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano także w zakresie oceny następujących objawów: w skali podstawowej EORTC QLQ-C30 - zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, utraty apetytu występowania zaparć, oraz w skali dostosowanej do raka płuca EORTC QLQ-LC13: duszność, neuropatia obwodowa, łysienie i ból w klatce piersiowej. W przypadku bólu ramienia lub barku odnotowano IS różnice na korzyść SoC.

Bezpieczeństwo

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

- niższego o 18% ryzyka wystąpienia działań niepożądanych uznawanych za związane z leczeniem (TREA ang. treatment-related events) ogółem RR(95% CI)= 0,82 [0,73; 0,91], NNT(95% CI)= 7[4; 13];
- niższego o 49% ryzyka wystąpienia TREA 3 -5 stopnia RR(95% CI)= 0,51 [0,37; 0,69, NNT(95% CI)= 4[3; 7];

Istotnie statystycznie niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR względem SoC zaraportowano również w przypadku działań niepożądanych związanych z wystąpieniem wysypki nudności, anemii (w tym stopnia 3-5), zmęczenia, zmniejszenia apetytu, neutropenii (w tym stopnia 3-5), wymiotów, gorączki, zapalenia jamy ustnej zmniejszenia liczby neutrofilów (w tym stopnia 3-5), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenia liczby płytek krwi (w tym też stopnia 3-5), małopłytkowości (w tym stopnia 3-5), zmniejszenia liczby krwinek białych, zaburzeń smaku.

U pacjentów otrzymujących PEMBR częściej niż w grupie SoC występowały zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, a także niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie płuc oraz ciężka reakcja skórna. Większość objawów immunologicznych miała charakter łagodny, natomiast do zdarzeń o podłożu immunologicznym stopnia 3–4., które wystąpiły u dwóch lub więcej chorych leczonych PEMBR należały: ciężkie reakcje skórne (6 osób), zapalenie płuc (9 osób) oraz zapalenie okrężnicy (3 osoby). W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 5.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda, do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (22%), świąd (15%), wysypka (13%), biegunka (12%) oraz nudności (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego takie jak: zapalenie płuc (3,5%), zapalenie jelita grubego (1,8%) czy zapalenie wątroby (0,6%) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

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

- komunikat FDA z dotyczy treści ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) FDA, gdzie w sekcji środków ostrożności wskazano możliwości wystąpienia wśród pacjentów przyjmujących lek działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

- na stronie agencji MHRA odnaleziono informacje o reakcjach związanych z przyjmowaniem pembrolizumabu. Do momentu opublikowania zestawienia (marzec 2017) odnotowano 79 raportów dotyczących reakcji niepożądanych. Wśród nich 64 to doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych oraz 12 raportów dotyczących przypadków śmiertelnych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda.

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 SoC zostało oparte o 1 niezaślepienie badanie RCT, w którym pacjenci mieli możliwość przechodzenia z ramienia komparatora do ramienia PEMBR, co wpływa na obniżenie jego jakości;
- Schematy leczenia w ramach standardowej chemioterapii zastosowane w badaniu KEYNOTE-024, mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce. Karboplatyna nie jest aktualnie zarejestrowana w Polsce w leczeniu NDRP, natomiast w badaniu KEYNOTE-024 68% pacjentów z grupy SoC stosowało karboplatynę w skojarzeniu z PMX, GEM lub PAX. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi PTOK 2013 zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem, docetakselem lub paklitakselem można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatin. Dodatkowo gemcytabina, paklitaksel i pemetreksed są aktualnie zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatiną, zaś w badaniu pacjenci stawali je także w skojarzeniu z karpoplatyną.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Część danych dotyczących oceny jakości życia oraz odsetka pacjentów wolnych od progresji choroby i pozostających przy życiu po 12 miesiącach zostało odczytanych z wykresów, co może wpływać na dokładność podanych wyników.

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 SoC, przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ). W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia, monitorowania, progresji choroby, działań niepożądanych, kolejnych linii leczenia i opieki terminalnej. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz [redacted] zł/QALY bez uwzględnienia RSS. W perspektywie wspólnej inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wyniósł [redacted] zł/QALY z RSS i [redacted] 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 [redacted] zł z uwzględnieniem RSS i [redacted] zł bez uwzględniania RSS. Analogiczne ceny progowe z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [redacted] i [redacted] zł. Powyższe ceny zostały oszacowane dla opakowania 100 mg – ceny progowe dla opakowania 50 mg wynoszą dokładnie połowę powyższych wartości.

Należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy oszacowaniami z i bez RSS wynikają z różnego sposobu szacowania kosztów SoC (w wariancie z RSS w oparciu o komunikaty DGL), nie z samego mechanizmu RSS. Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki stóp dyskontowych, horyzontu czasowego analizy, powierzchni ciała, czasu leczenia, efektywności interwencji, użyteczności stanów zdrowia oraz kosztów uwzględnionych w analizie. W ramach jednego scenariusza doszło do zmiany wnioskowania. Przyjęcie rozkładu log-normalnego dla przeżycia całkowitego w ramieniu SoC prowadziło do uznania PEMBR za technologię zdominowaną (droższą i gorszą od komparatora). Do zmiany wnioskowania dochodziło niezależnie od perspektywy analizy oraz uwzględnienia RSS.

Analiza probabilistyczna zdecydowanie potwierdza stabilność wyników – 99,9% wyników symulacji wskazuje, że PEMBR jest technologią droższą i skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy obecnie obowiązującym progu jest bliskie zera.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- ekstrapolacja danych z okresów obserwacji wskazanych w badaniach na dożywotni horyzont czasowy analizy (20-letni) może ograniczać wnioskowanie na temat efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.

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 „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata i 6 miesięcy, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie PEMBR po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 335, 674, 678 osób w kolejnych latach finansowania, W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (pembrolizumab, komparatory), podanie leków, kwalifikacja do leczenia (koszt testu PD-L1), monitorowanie terapii i progresja choroby, leki dodatkowe, leczenie kolejnej linii, opieka terminalna, leczenie zdarzeń niepożądanych.

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego o ok. [] mln zł, [] mln zł i [] mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda w I linii leczenia wskazuje na prognozowany wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego o ok.: [] mln zł, [] mln zł i [] mln zł w kolejnych okresach przyjętego horyzontu czasowego.

Zgodnie z przedłożoną analizą wpływu na budżet wnioskodawcy 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)
- włączanie pacjentów do terapii na początku każdego roku, a nie równomierne w każdym roku, co tydzień - wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 74%, 39% i 17% w kolejnych latach

refundacji z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca wskazuje, że w przypadku uwzględnienia RSS w minimalnym wariancie (efektywność OS, SoC bez dostosowania) dla wydatków inkrementalnych, dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [] mln zł w okresie VII-XII 2017, [] mln zł w 2018 r. oraz [] mln zł w 2019 roku. W maksymalnym wariancie (100% populacji docelowej) oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [] mln zł, [] mln zł oraz [] mln zł.

W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [] mln zł w okresie VII-XII 2017 oraz [] mln zł w 2019 roku. W maksymalnym wariancie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [] mln zł i [] mln zł.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- W modelu założono, iż odsetek wykonywania testów wykrywających ekspresję PD-L1 będzie kształtował się na podobnym poziomie, jak odsetek wykonywania testów wykrywających występowanie mutacji EGFR. Brak jest jednak danych, które pozwalają potwierdzić poprawność tego założenia. należy natomiast podkreślić, że wyniki analizy wrażliwości dla wariantu uwzględniającego wykonywanie testu u 100% pacjentów wskazuje na wzrost kosztów inkrementalnych związanych z kosztem wykonania testu o ok. 113% w kolejnych latach refundacji z perspektywy NFZ w porównaniu do wyników analizy podstawowej, gdzie przyjęto, iż odsetek ten wynosi 47,05% (analogicznie jak w przypadku testów na obecność mutacji EGFR). Parametr ten ma największy wpływ na zmianę wyników spośród testowanych w analizie wrażliwości.

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.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

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 leków zawierających substancje czynne: Ribavirinum, Wemurafenib, Boceprevirum, Telaprevirum, Epoprostenol, Symeprevirum, Aflibercept, Ombitasvirum + paritaprevirum + ritonavirum, Dasabuvirum, Dabrafenibum, Ranibizumab, Aprepitantum, Dacarbazinum

Oszczędności oszacowano łącznie na 130,47 mln zł. Zgodnie z wynikami analizy racjonalizacyjnej zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm uwolnienia środków publicznych umożliwia pokrycie wydatków (w wariantcie podstawowym) poniesionych przez płatnika publicznego na refundację leku Keytruda sumarycznie dla 2 lat i 6 miesięcy refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017,
- National Cancer Institute,- NCI 2017,
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016 ,
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2015
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network -2014
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2011.

Wytyczne wydane przez międzynarodowe organizacje w leczeniu NDRP wskazują na korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (DCT, GEM, PAC lub WIN).

W sytuacji potwierdzenia mutacji genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu, natomiast u pacjentów z rearanzacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotyńbem.

Pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany w styczniu 2017 roku, w związku z powyższym jedynie w wytycznych NCCN 2017 oraz NCI 2017 zwrócono uwagę na zastosowanie pembrolizumabu, przy czym tylko w rekomendacji NCCN sprecyzowano, że chodzi o I linię leczenia i potwierdzoną mutację PD-L1 (EGFR, ALK, ROS1 negatywne lub nieznane).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. Dla większości instytucji podano informacje o aktualnie trwających ocenach dla leku Keytruda.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Keytruda jest obecnie refundowany w 3 (Austria, Dania, Niemcy) krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Danii stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.04.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4601.155.2017.KG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, kod EAN: 5901549325126, 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 61/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
3. Raport nr OT.4351.18.2017, Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab)we wskazaniu:leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34), Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 8 czerwca 2017r.