

Rekomendacja nr 81/2017

z dnia 7 grudnia 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu
do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem
(ICD-10: C34)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml 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.

Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r., które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu.

Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksem w wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetreksedem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy DCT i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla mediany okresu obserwacji 13,1 mies.). Natomiast, przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 mies. w grupie PEMBR i 4,1 mies. w grupie DCT dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13.1 mies.

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

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 pemetrekselem 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 uwzględnieniem wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX preparatów niezgodnych z zapisami programu lekowego oraz z ekstrapolacją wyników analizy na 20 letni horyzont czasowy, który w omawianej chorobie jest mało prawdopodobny.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 48 mln zł, i 99 mln zł w 2 kolejnych latach finansowania.. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej, która zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych może być znacznie wyższa.

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), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, z proponowaną ceną zbytu netto: ██████████ PLN.

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 na 100 000 osób, u kobiet 16,67 na 100 000 osób.

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 doszczętniej 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 II linii niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się m.in. docetaksel, pemetreksed, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab. Ponadto w zależności od wykrytej mutacji w II linii leczenia można zastosować: erlotynib, gefitynib, osymetyrynib, afatynib z/bez cetuksymabu w przypadku mutacji EGFR lub kryzotynib, kerytynib, alektynib, brigatynib w przypadku rearanżacji genu ALK bądź też kryzotynib dla rearanżacji ROS1.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34) w II i kolejnych liniach leczenia dostępne są: erlotynib, gefitynib, ozymertynib (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR), kryzotynib (w podgrupie z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK) oraz pemetreksed.
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreetyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako komparator główny docetaksel oraz jako komparator dodatkowy pemetreksed. Wybór ten należy uznać za zasadny.

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 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 proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- w leczeniu 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.
- w leczeniu 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. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji trzeciej pod względem obecności $\geq 50\%$ komórek z ekspresją ligandu 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 pemetreksedem (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.
- 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.

Zgodnie z oceną jakości badań wg Cochrane ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykonaniem oceniono na wysokie we wszystkich badaniach, w związku z brakiem maskowania pacjentów i personelu medycznego. W badaniach Hanna 2004, Vergnenegre 2011, Sun 2013, Dong 2014 podano informacje o randomizacji jednak nie podano szczegółów dotyczących metody i utajnienia kodu randomizacji, dlatego ryzyko błędu związanego z utajnieniem kodu randomizacji pozostawiono jako nieznane. Ryzyko błędów detekcji oraz utraty, określono jako nieznane w poszczególnych badaniach ze względu na brak informacji w publikacjach nt. maskowania oceny wyników i/lub utraty pacjentów z badań oraz metody imputacji brakujących danych.

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% w populacji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - iloraz hazardów, ang. *hazard ratio* – HR (95% CI) = 0,54 [0,38; 0,77]);
- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 41% w populacji PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - HR (95% CI)= 0,59 [0,44; 0,78];

- prawie czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w populacji PD-L1 TPS \geq 50% - ryzyko względne, ang. *relative risk*, *risk ratio* – RR (95% CI) = 3,83 [2,10; 6,97], a liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, ang. *numer needed to treat* - NNT (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 \geq 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;
- czasu do uzyskania odpowiedzi i czasu 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).

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], a różnica ryzyk, ang. *risk difference* - RD (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 zareportowano 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, zmęczenie. Natomiast do działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w stopniu 3. lub 4. (stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute, NCI-CTCAE) należą: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zaburzenia endokrynologiczne (w tym cukrzyca i nadczynność tarczycy), reakcje skórne, reakcje związane z infuzją dożylną.

Odnaleziono komunikaty na stronach Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejskiej Agencji Leków (EMA), które dotyczyły zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wnioskowaną technologią:

- w 2017 r. FDA poinformowała, że po pembrolizumabie (produkt Keytruda) obserwowano: toksyczność związaną z oczami, w tym utratę wzroku i odwarstwienie siatkówki, komplikacje po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (zgłoszono potrzebę uregulowania tej kwestii) oraz objawów Stevens-Johnsona i toksycznej martwicy naskórka.

- EMA podała informacje o sygnałach: odrzucenia przeszczepu oraz sarkoidozy po stosowaniu pembrolizumabu. Informowała także o aktualizacji ChPL w części dotyczącej działań niepożądanych pod względem dodania: zespołu Guillain-Barré i ryzyka zapalenia mięśnia sercowego.

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:

- Mała liczba dowodów naukowych - porównanie skuteczności PEMBR vs DTC zostało oparte o 1 badanie RCT, natomiast nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEMBR vs PMX, wobec czego konieczne było wykonanie porównania pośredniego, które również posiada ograniczenia wynikające z charakteru tej metody.
- Wszystkie włączone do analizy badania nie były próbami zaślepienymi, co wpływa na obniżenie ich jakości.
- Pomimo dużej liczby pacjentów (691 w grupie PEMBR 2 mg/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% 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. Również w zakresie porównania pośredniego populacja uwzględniona w badaniach była populacją szerszą niż docelowa, gdyż nie była kwalifikowana względem ekspresji PD-L1. Niejasne jest zatem w jakim stopniu wyniki z tych badań można odnieść do populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 TPS \geq 50%. Ponadto, do badań dla porównania z pemetreksesem włączano także pacjentów z 2. stopniem sprawności wg ECOG, jak również pacjenci w poszczególnych badaniach otrzymywali różne wcześniejsze terapie.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- Wyniki związane z jakością życia ocenianą na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 były dostępne w postaci wykresu, co utrudnia dokładne odczytanie wartości.
- Dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badania KEYNOTE-010 dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

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 134 514 zł. (3 x 44 838 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.

Stosowanie PEMBR w miejsce DTC jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania PEMBR vs DTC wyniósł:

- z perspektywy NFZ:
 - [] zł/QALY przy uwzględnieniu RSS,
 - 438 341zł/QALY bez uwzględnienia RSS;
- z perspektywy wspólnej:
 - [] zł/QALY z RSS,
 - 438 207 zł/QALY bez RSS.

Stosowanie PEMBR w miejsce PMX jest droższe i skuteczniejsze. Dla porównania PEMBR vs PMX ICUR wyniósł:

- z perspektywy NFZ:
 - [] zł/QALY przy uwzględnieniu RSS
 - 438 585 zł /QALY bez uwzględnienia RSS.
- z perspektywy wspólnej:
 - [] zł/QALY z RSS
 - 438 456 zł/QALY bez RSS.

Wszystkie 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: 4 105,94 zł z RSS i 4 207,34 zł bez RSS

- PEMBR zamiast PMX: 4 502,35 zł z RSS i 4 714,06zł 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.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że niezależnie od przyjętej perspektywy, uwzględnienia RSS oraz ocenianego komparatora, najniższe wyniki ICUR uzyskano dla scenariusza, w którym testowano alternatywny czas leczenia wnioskowaną technologią lekową (uwzględniono ograniczenia czasu leczenia PEMBR do 2 lat) i wynosił on 79-80% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. Poza powyższym wariantem największy wpływ na obniżenie wartości ICUR (o >10%) uzyskano w scenariuszu uwzględniającym mniejszą średnią wagę pacjentów w populacji docelowej i wynosił on 85-86% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym AE wnioskodawcy.

Niezależnie od przyjętej perspektywy, uwzględnienia RSS oraz ocenianego komparatora, najwyższe wyniki ICUR uzyskano dla scenariusza, w którym testowano horyzont czasowy zgodny z horyzontem uwzględnionego w analizie klinicznej badania RCT (28 miesięcy) i wynosił on 182-212% wartości uzyskanej w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. Poza powyższym wariantem największy wpływ na podwyższenie wartości ICUR (o >30%) uzyskano w 3 scenariuszach uwzględniających alternatywne użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Chouaid 2013 i Nafees 2008 oraz odmienny sposób modelowania krzywej przeżycia całkowitego dla PEMBR.

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej 0,1% i [] punktów znalazło się poniżej progu opłacalności dla analizy uwzględniającej porównanie PEMBR vs DCT oraz 0,1% i [] dla porównania PEMBR vs PMX w wariancie odpowiednio bez RSS i z RSS. Zgodnie z powyższym terapia PEMBR w porównaniu z DCT jest technologią nieopłacalną kosztowo z prawdopodobieństwem ok. []-99%, natomiast w porównaniu do PMX ok. []-99% w wariancie odpowiednio bez RSS i z RSS.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono 2 prezentacje leku (50 mg i 100 mg) natomiast przedmiotowy wniosek refundacyjny obejmuje jedynie opakowanie 100 mg. Obliczenia obejmujące jedynie wnioskowane opakowanie PEMBR przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.
- Wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX w modelu wnioskodawcy uwzględniono m.in.: inhibitory EGFR (erlotynib i gefitynib) oraz inhibitory ALK (kryzotynib), natomiast zgodnie z przedstawionym projektem programu lekowego oraz zgodnie z aktualnie obowiązującym programem lekowym leczenia raka płuca (B.6) leki z tych grup powinny zostać zastosowane przed podaniem wnioskowanego produktu leczniczego

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące aspekty:

- 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. Ponadto należy zauważyć, że w przypadku populacji docelowej przedmiotowego wniosku założenie o 20 letnim przeżyciu są bardzo wątpliwe – pacjenci z nowotworem płuc w III i IV stopniu zaawansowania mają bardzo złe rokowania. Należy także zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości parametr ten był analizowany i powodował on wzrost wartości ICUR.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania przeprowadzone przy uwzględnieniu refundacji jedynie wnioskowanej postaci technologii lekowej (opakowanie 100 mg), bez uwzględniania opakowania 50 mg oraz z wyłączeniem możliwości stosowania inhibitorów EGFR i AKL w kolejnych liniach leczenia. Uwzględniono również aktualny próg opłacalności wynoszący 134 514 PLN.

Oszacowany ICUR wyniósł:

- dla porównania PEMBR vs DCT 439 701/ [] PLN/QALY (bez RSS / z RSS),
- dla porównania PEMBR vs PMX 439 927/ [] PLN/QALY (bez RSS / z RSS).

Cena progowa natomiast wyniosła

- dla porównania PEMBR vs DCT 4 320,65/ [] PLN (bez RSS / z RSS),
- dla porównania PEMBR vs. PMX 4 822,76/ [] PLN (bez RSS / z RSS).

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 2017 r., poz. 1844)

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 badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem 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, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie PEMBR po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 405, 408 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leków, kwalifikacji i monitorowania leczenia, leczenia w kolejnej linii, przebywania pacjenta w stanie po progresji, opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wprowadzenie do refundacji pembrolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 48 mln PLN ([] mln z RSS) w I roku

i 99 mln PLN ([] mln z RSS) w II roku. Wydatki z perspektywy wspólnej były mniejsze od tych z perspektywy NFZ o maksymalnie 0,1%.

W ramach analizy wrażliwości najniższe wydatki NFZ osiągnięto przy testowaniu najniższej wartości dla odsetka pacjentów ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG (65%), natomiast najwyższe – dla 100% odsetka pacjentów, u których wykonuje się test PD-L1.

Wydatki z perspektywy NFZ (oszacowane w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego analizy) związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej będą zawierać się między: 38-102 mln PLN ([] mln PLN z RSS) w I roku oraz 78-211 mln PLN ([] mln PLN z RSS) w II roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej były mniejsze od wydatków z perspektywy NFZ o maksymalnie 0,14%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosi 406 i 408 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów przy ocenie przedmiotowej technologii lekowej w mniejszej dawce (50 mg) w 2016 r. (1 000 do 1 500 pacjentów).
- w analizie wnioskodawcy uwzględniono dwie prezentacje pembrolizumabu w dawce 50 mg 100 mg, co jest działaniem nieuzasadnionym, gdyż przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy tylko dawki 100 mg. Postępowanie zastosowane w analizie wnioskodawcy zaniża zarówno koszty pembrolizumabu, jak i koszty całkowite (o ok. []) w wariancie z uwzględnieniem RSS. Natomiast nie powoduje zmian w wariancie bez RSS, ponieważ cena NFZ za mg obu opakowań produktów Keytruda jest taka sama.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- niepewny jest także podział rynku leków w scenariuszu aktualnym, który w analizie podstawowej założono na podstawie włoskiego badania (Gregorc 2014). Wprawdzie parametr ten testowano w analizie wrażliwości (na podstawie wartości z innych, odnalezionych badań), jednak nie wiadomo, czy rozważane wartości odzwierciedlają rzeczywistą sytuację w Polsce.
- rozkład pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP leczonych docetakselem oraz pemetreksedem został oszacowany na podstawie danych zagranicznych z uwagi na brak danych polskich, należy mieć jednak na uwadze że może on nie pokrywać się rozkładem w populacji polskiej;
- 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.

Obliczenia własne Agencji

W poniższych obliczeniach uwzględniono zaktualizowane, średnie koszty leków za mg, oszacowane w oparciu o najnowszy komunikat DGL I-VII.2017 r. i portal Medycyna Praktyczna:

- docetaksel: 3,74 PLN bez RSS, 0,76 PLN z RSS;
- pemetreksed: 5,44 PLN bez RSS i 2,96 PLN z RSS.

- kwas foliowy: 0,53 PLN.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu powyższych założeń wynosić będą 48,41 / [] mln PLN (bez RSS / z RSS) w I roku refundacji i 99,48 / [] mln. (bez RSS / z RSS) PLN w II roku.

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 wysokości prognozy opłacalności.

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. 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.

Ponadto warto rozważyć dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej, a także dane potrzebne do wskazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza. Sugeruje się dodanie w kryteriach monitorowania przeprowadzania testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, ponieważ ciąża stanowi jedno z kryteriów wyłączenia z programu.

W ChPL Keytruda zwrócono także uwagę na:

- wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.
- możliwość wystąpienia podczas leczenia pembrolizumabem, m.in.: zapalenia jelita grubego, zapalenia przysadki mózgowej, ciężkich reakcji skórnych, w związku z czym należy prowadzić obserwację w celu wykrycia ich objawów podmiotowych i przedmiotowych.

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 obniżenie limitu finansowania o 25% (zgodnie z zapisem ustawy o refundacji) w następujących grupach limitowych: 1050.1 blokery TNF – adalimumab; 1073.0 Palivizumab; 1082.0 Trastuzumabum; 1019.0 Fulvestrant; 1053.0 anagrelidum.

Oszczędności oszacowano na 66,2 mln PLN w I roku i 66,0 mln PLN w II roku. Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków NFZ, spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej, przy uwzględnieniu RSS w obu latach analizowanego horyzontu czasowego oraz przy nieuwzględnieniu RSS w I roku analizy (ale już nie w II roku).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2014
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016 i 2017
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2014
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2011
- Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE 2013
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2017
- American College of Chest Physicians - CHEST 2013
- Cancer Care Ontario - CCO 2016
- Alberta Health Services - AHS 2012 i 2013
- Cancer Australia - CA 2016
- Grupa ekspertów - GE 2014

W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia NDRP zaleca się do stosowania: pemetreksed (w raku niepłaskonabłonkowym), docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1), nintedanib z docetakselem (w gruczolakoraku) czy ramucirumab z docetakselem. W wytycznych amerykańskich wspomniano także o możliwości zastosowania gemcytabiny (w raku innym niż niepłaskonabłonkowym) (NCCN 2017) lub różnych kombinacjach chemioterapii cytotoksycznej (ASCO 2017).

W zależności od wykrytej mutacji w II linii leczenia można zastosować: erlotynib, gefitynib, osymetrynib, afatynib z/bez cetuksymabu w przypadku mutacji EGFR lub kryzotynib, kerytynib, alektynib, brigatynib w przypadku rearanżacji genu ALK bądź też kryzotynib dla rearanżacji ROS1. Niektóre z wytycznych wskazały na możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów, u których nie można było określić mutacji, pomimo podjętych prób lub też erlotynibu w przypadku dzikiego typu EGFR.

W III linii leczenia można zastosować erlotynib, gefitynib lub docetaksel, pemetreksed, jeżeli nie były wcześniej stosowane.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 3 rekomendacje pozytywne (Haute Autorité de Santé - HAS 2017, Gemeinsame Bundesausschuss- 2017/ Bundesministerium für Gesundheit - BG 2017, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2016)
- 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2017, Scottish Medicines Consortium - SMC 2016, pan-Canadian Oncology Drug Review- pCORD 2016)

- 2 rekomendacje negatywne (Holenderski Instytut Kosmetyczny, Zorginstituut Nederland – ZN 2016, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee - PBAC 2016)

W 2017 r. NICE wydał rekomendację pozytywną z zastrzeżeniem obniżenia ceny leku oraz zakończenia terapii po upływie dwóch lat leczenia. SMC w swojej rekomendacji wskazuje na ograniczenie leczenia do 2 lat. Natomiast pCORD rekomendację pozytywną wydał pod warunkiem poprawy kosztowej efektywności leku do takiej, którą można zaakceptować.

Rekomendacje negatywne uzasadniono zbyt wysoką ceną produktu leczniczego Keytruda (i brak zapewnienia efektywności kosztowej).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda, 100 mg, w leczeniu II rzutu NDRP, jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 o PKB zbliżonym do Polsko (Grecja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i nie są stosowane żadne ograniczenia ani RSS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.763.2017.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, 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 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
2. Raport nr OT.4351.40.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34) Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: : 23.11.2017 r.