



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.

Uzasadnienie

Problem kliniczny i terapeutyczny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.).

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które blokuje limfocytowy receptor programowanej śmierci komórki1 (PD-1). Hamowanie wiązania PD-1



z ligandami PD-L1 i PD-L2 wzmacnia przeciwnowotworową odpowiedź limfocytów T.

Dowody naukowe

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) (ESMO 2016 i 2017, NCCN 2017, ASCO2017).

W analizach wnioskodawcy, jako komparatory, uwzględniono docetaksel (DCT) oraz pemetreksed (PMX), ponieważ niwolumab i atezolizumab nie są w Polsce finansowane. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda (PEMBR), a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (PEMBR vs DCT, badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego PEMBR vs PMX. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia PEMBR związana jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) w porównaniu z terapią DCT i PMX. Przedstawione dane dotyczące jakości życia wskazały, że wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę PEMBR nad DCT w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Ponadto, w każdej z ocenianych domen (funkcjonalnych oraz objawowych) odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia w danej domenie przedstawiały się korzystniej dla grupy PEMBR w porównaniu do DCT. Nie oceniono jakości życia dla PEMBR vs PMX.

Produkt Keytruda był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 r. we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:C34)” w ramach programu lekowego. Ocenie podlegała natomiast inna postać i dawka leku (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka) niż oceniana w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Produkt otrzymał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości i negatywną Prezesa Agencji AOTMiT.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych pozytywnych, w tym 3 warunkowe i 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność leczenia. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych ograniczono refundację do określonego czasu leczenia pembrolizumabem (2 lata) oraz uzależniono ją od obniżenia ceny leku. W rekomendacjach podkreślono także potrzebę oceny danych długoterminowych dotyczących efektywności

pembrolizumabu oraz niepewność w wyborze ekspresji PD-L1 jako kryterium definiujące populację, która może najlepiej odpowiedzieć na ocenianą terapię.

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa również wykazano przewagę PEMBR nad DCT. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem ogółem w grupie PEMBR występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie DCT. Do najczęściej występujących działań niepożądanych specjalnego zainteresowania, niezależnie od stopnia ciężkości, wśród chorych leczonych PEMBR zaliczono niedoczynność i nadczynność tarczycy (8%, 4%) oraz zapalenie płuc (5%). Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie PEMBR było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (4%).

Problem ekonomiczny

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano PEMBR względem DCT oraz PMX. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej, w dożywotnim horyzoncie czasowym (20 lat).

Obliczone w analizie ekonomicznej wnioskodawcy współczynniki ICUR wynoszą, zarówno dla porównania z DCT, jak i PMX ok. 440 tys. zł bez RSS oraz ok. [redacted] z RSS i znacząco przekraczają próg opłacalności. Oszacowania wnioskodawcy wskazały, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków o 48 mln zł ([redacted]) w 2018 roku i 99 mln zł ([redacted]) w 2019 roku zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Analiza niepewnych parametrów wykazała, że ww. wydatki mogą zawierać się między: 38-102 mln zł ([redacted] z RSS) w 2018 roku oraz 78-211 mln zł ([redacted] z RSS) w 2019 roku z obu analizowanych perspektyw.

Obliczenia analityka Agencji (aktualizacja danych oraz uwzględnienie tylko 1 wnioskowanej dawki produktu Keytruda) powodowały wzrost przedmiotowych wydatków w wariancie z RSS, tj.: [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Największe ograniczenia ww. oszacowań wynikają z niepewnej liczby pacjentów w populacji docelowej, a tym samym populacji pacjentów, w której będzie refundowany wnioskowany lek.

Główne argumenty decyzji

1. Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem platyny jest przede wszystkim uzasadnione na podstawie wyników badania KEYNOTE-010. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych stwierdzono znamienne różnice w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (17,3 miesiąca wobec docetakselu - 8,2 miesiąca)

co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 50%. W omawianej populacji chorych stwierdzono również znamienne wydłużenie PFS (5,2 miesiąca wobec docetakselu – 4,1 miesiąca), wykazano podwyższenie ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu do leczenia docetakselem (OPR 30% vis 8 %). Byłby to jedyny refundowany lek immunoterapeutyczny w tym wskazaniu.

- 2. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.40.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34«)”. Data ukończenia: 23.11.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.