



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 377/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej.

Uzasadnienie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. Lek jest refundowany w programie lekowym dla terapii zaawansowanego czerniaka u dorosłych.

Obecna ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy jednak zastosowania tego leku u dziecka (z wagą ok. 24 kg) ze wznową po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W takich przypadkach – bez znalezienia skutecznego leczenia - choroba ulega dalszej progresji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci chorego.

Zgodnie z wynikami badania Keynote 001, stosowanie leku Keytruda (pembrolizumab) u dorosłych po 12 miesiącach 60 % z grupy, w uprzednio leczonej ipilimumabem (n=89) oraz 72% pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (n=51), pozostawało przy życiu. Po 12 mies. odnotowano 57% progresji w grupie wcześniej leczonej oraz 50% progresji w grupie w bez uprzedniej terapii ipilimumabem.

Z kolei zgodnie z wynikami badania KEYNOTE 002 w okresie obserwacji odnotowano 72% progresji w grupie interwencji (Keytruda n=180) oraz 87% progresji w grupie kontrolnej (chemioterapia n=179). Mediana przeżycia bez progresji wynosiła odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 2,8 do 3,8 miesiąca) w grupie gdzie stosowano pembrolizumabu w dawce 2mg/kg oraz 2,7 miesiąca



(zakres 2,5 do 2,8) miesięcy) w grupie chemioterapii. Odsetek leczonych Keytruda 2mg/kg, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 17 % wyższy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (21% vs 4%).

Współczynnik ryzyka (Hazard Ratio) przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia wynosił 0,57 (0,45;0,73) przy wartości parametru $p=0,0001$.

W publikacji prezentującej wyniki badania nie osiągnięto jednak wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia. Wpływ stosowania pembrolizumabu u dorosłych na przeżycia całkowite nie został zatem udokumentowany.

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 2799 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących trzy różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji dorosłych pacjentów należały: zmęczenie (24%), wysypka (19%), świąd (18%), biegunka (12%), nudności (11%) i ból stawów (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest do zaakceptowania, szczególnie że nieskuteczne leczenie prowadzi do zgonu. Jednak brak zwiększonego udokumentowanego przeżycia całkowitego związanego ze stosowaniem pembrolizumabu u dorosłych stanowi istotne ograniczenie jeśli chodzi o korzyść ze stosowania leku. Należy też podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

W abstrakcie konferencyjnym podano informację, że randomizowane badanie KEYNOTE 051, w którym ustala się zalecaną dawkę oraz oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu czerniaka u pediatrycznych pacjentów (w szczególności u pacjentów, u których wystąpiła oporność na inne dostępne technologie lekowe), jest dopiero w toku i zakończone będzie w 2019.

Konkurencyjność cenowa

Keytruda jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną pembrolizumab. Koszt stosowania leku wielokrotnie przewyższa koszt innych leków –głównie chemioterapeutyku dakarbazyny stosowanej w omawianej sytuacji klinicznej. Jednak w porównaniu do grupy podobnych w działaniu leków

(humanizowane przeciwciała monoklonalne) takich jak niwolumab, czy ipilimumab lek jest najtańszy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Od lipca 2016 r. lek jest refundowany w leczeniu 1 i 2 linii zaawansowanego czerniaka u dorosłych. Procedura odbywa się w ramach jednego programu lekowego: niwolumab i pembrolizumab i w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”.

Koszt wnioskowanej obecnej terapii u dziecka ze wznową czerniaka w okresie kwartalnym wynosi ok. ██████████.

Ocenia się, że Keytruda u dzieci w poprzednich latach w ramach terapii ratunkowej była stosowana u 7 do 9 chorych rocznie.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.

Dla dzieci z zaawansowaną wznową, która jest nieoperacyjna, brak jest alternatywy. Jednak zastosowanie pembrolizumabu u dzieci i nastolatków jest w fazie badawczej i brak jest publikacji o wynikach takiej terapii. Aktualnie brak jest też dowodów naukowych wskazujących na zysk w przeżyciach całkowitych u dorosłych. Zysk dotyczy głównie wydłużenia czasu do progresji.

U chorych pediatrycznych z szybką progresją choroby stosowana jest też chemioterapia, ale w opinii Konsultanta Krajowego ds. Onkologii, jest ona nieskuteczna.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.3.2017 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego (ICD-10 C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 16 listopada 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska 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 Sp. z o.o.