



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada proponuje ograniczenie leczenia do najwyżej 2 lat i włączanie do programu pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1, gdyż brak jest dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 .

Rada proponuje refundację kosztów leczenia tylko w przypadku braku progresji choroby lub poprawy, ocenianych po 3 miesiącach.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem dotyczy refundacji produktu leczniczego Keytruda, w ramach programu lekowego, u pacjentów z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu leczenia opartego na chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, przez co wspomaga odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T.

W marcu 2018 roku zarówno Rada, jak i Prezes Agencji wydali negatywną opinię odnośnie do zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, ale wówczas nie było dowodów na wydłużenie OS i korzystnego działania leku na jakość życia.

Dowody naukowe

W badaniu RCT III fazy KEYNOTE-045, obejmującym 542 chorych, wykazano skuteczność pembrolizumabu względem standardowej chemioterapii paklitakselem oraz docetakselem wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym



rakiem urotelialnym, z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny. Stosowanie pembrolizumabu (PEM) u 270 ludzi wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (mediana OS: 10,3 vs 7,4 m, HR = 0,73 [0,59; 0,91]), przy braku różnicy w PFS (mediana PFS: 2,1 vs 3,3 m-ca; HR = 0,96 [0,79; 1,16]). Wyniki najnowszej analizy cząstkowej (mediana okresu obserwacji: 27,7 mies.) wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [ORR] (NNT = 10 [7; 26]), w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą [CR] (NNT = 16 [10; 44]), natomiast w zakresie stabilizacji choroby [SD] (NNH = 6 [4; 10]) jak i dla progresji choroby [PD] (NNH = 6 [4; 13]) wynik ten był istotnie statystycznie gorszy.

Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Czas do pogorszenia jakości życia [TTD] był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu niż w grupie chemioterapii (mediana TTD: 3,5 vs 2,3 m-ca; HR = 0,72 [0,56; 0,92]). Badania te opublikowano w 2018 i 2019 r. Tolerancja leku była dość dobra, a działania niepożądane możliwe do opanowania.

Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych były pozytywne z ograniczeniami (NICE, SMC, HAS i CADTH 2018). Dotyczyły one: poprawy efektywności kosztowej leku, ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii lub krócej w przypadku progresji choroby, a także zalecenia utworzenie rejestru pacjentów leczonych preparatem Keytruda w ocenianym wskazaniu. Negatywną rekomendację PBAC (2017) uzasadniono wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu, w porównaniu z terapią standardową.

Problem ekonomiczny

Stosowanie leku

. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych

Wątpliwości budzi oszacowanie populacji docelowej na 300 pacjentów każdego roku (od 250 do 350 chorych). Według obliczeń Agencji, każdego roku w Polsce, do stosowania wnioskowanej technologii może się kwalifikować

Wydatki płatnika na preparat Keytruda

Główne argumenty decyzji

Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny.

Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥ 2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.

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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.31.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego « Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)»”. Data ukończenia: 18.07.2019 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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