



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Aktualnie pacjenci z czerniakiem poza leczeniem chirurgicznym są leczeni w ramach programów lekowych:

- wemurafenibem i kobimetynibem w nieresekcyjnym (stopień III) lub uogólnionym (stopień IV) czerniaku skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 - program B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”;*
- ipilimumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem w czerniaku skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (uogólniony) – program B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”;*
- terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem w nieresekcyjnym (stopień III) lub uogólnionym (stopień IV) czerniaku skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”).*

Terapia adiuwantowa do chirurgicznej resekcji czerniaka nie jest obecnie w Polsce finansowana. Spośród stosowanych za granicą w tym celu immunoterapeutyków wytyczne międzynarodowe rekomendują: ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab, przy czym zalecenia o największej sile (I, A) dotyczą niwolumabu. Pembrolizumab także jest zalecany do leczenia adiuwantowego, jednak siła zaleceń jest nieco mniejsza niż w przypadku niwolumabu (gdyż I, B)

W b.r. zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych finansowanych ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu



uzupełniającym czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Należy mieć jednak na uwadze pozytywne opinie Agencji również dla stosowania leku Opdivo (niwolumab) i terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist (dabrafenib + trametynib) w omawianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Jedyne dostępne dowody naukowe pochodzą z jednej próby klinicznej z randomizacją KEYNOTE-054, która jednak jeszcze nie dobiegła końca. Dotychczasowe wyniki wskazują na wydłużenie okresu bez cech nawrotu choroby (RFS) jednak nie wykazano do tej pory wydłużenia okresu przeżycia całkowitego (OS) ani przeżycia bez przerzutów odległych. Wnioskodawca wskazuje publikację Suciū 2018, w której badano zasadność przyjmowania punktu końcowego RFS jako surogatu OS w ocenie terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w II–III stopniu zaawansowania. Publikacja sugeruje możliwość istnienia zależności pomiędzy RFS i OS. Jednak raport NICE 2018 podkreśla, iż wnioski odnośnie poprawy przeżycia pacjentów mogą być wyciągane dopiero na podstawie rzeczywistych wyników dla OS.

Wyniki dotyczące jakości życia zostały opublikowane w formie abstraktu Coens 2018. U pacjentów stosujących pembrolizumab po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania wykazano istotne statystycznie pogorszenie globalnej oceny stanu zdrowia w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo.

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca w przedstawionej analizie przyjął dożywotni (46-letni) horyzont czasowy. Wyjściowy wiek kohorty wynosi 54 lata, a zatem symulacja kohorty w modelu ma miejsce do ukończenia przez pacjentów 100 lat lub do momentu zgonu. Brak jest jednak podstaw aby zakładać, iż efekt podawania pembrolizumabu rozciągał się będzie w tak długim przedziale czasowym. Przyjęcie nierealistycznego horyzontu czasowego skutkuje pozornym obniżeniem kosztów uzyskania użyteczności zdrowotnej. Przy szacowaniu wiarygodniejszych, krótszych horyzontów czasowych symulowany koszt terapii dla uzyskania QALY sięga [redacted] a zatem przy proponowanej cenie leku terapia jest [redacted].

Bardzo niepewne jest szacowanie populacji, która miałaby brać udział w proponowanym programie z uwagi na duże rozbieżności pomiędzy oszacowaniem nowych zachorowań opartych o dane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (ok. 4 tys. przypadków) i dane Narodowego Funduszu Zdrowia (7 tysięcy przypadków). Przedstawione przez Wnioskodawcę oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego cechują się zatem dużą niepewnością.

Główne argumenty decyzji

Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca i brak jest wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia

bez przerzutów odległych. W tej sytuacji opieranie skuteczności leczenia na surogacie obarczone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu. Wobec tej niepewności koszty terapii powinny być niskie.

Proponowany program lekowy,

Dodatkowymi ograniczeniami są niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie.

Wnioskodawca w analizie dokonał porównania stosowania pembrolizumabu jedynie z placebo. Jednak w czerniaku polecany jest jako terapia adjuwantowa też niwolumab i terapia skojarzona dabrafenibem z trametynibem. Z uwagi na niedawne pozytywne stanowisko Agencji dla wniosków o refundowanie leku Opdivo (niwolumab) we wnioskowanym wskazaniu oraz leków Tafinlar i Mekinist w czerniaku skóry z obecnością mutacji BRAF V600 o stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) (leczenie adjuwantowe), w opinii Rady konieczne jest uwzględnienie tych technologii jako komparatorów. Wnioskodawca, pomimo wezwania do uzupełniania analizy nie przedstawił porównań pembrolizumabu z niwolumabem ani z dabrafenibem i trametynibem.

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.4331.32.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: »Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)« (leczenie adjuwantowe)”. Data ukończenia: 25 lipca 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.).