



Rekomendacja nr 73/2019

z dnia 27 sierpnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie 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 (ICD-10: C34)” **w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

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 (ICD-10: C34)” **w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50%.**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50%.

W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 ≥50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii.

W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu (jako terapii dodanej) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem schematu chemioterapii. Dodatkowo dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 ≥50% przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z PP względem pembrolizumabu w monoterapii.



Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+PP vs. PP) dla całkowitej populacji (niezależnie od stopnia ekspresji w PD-L1) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji na korzyść pembrolizumabu. Również w punktach końcowych dot. odpowiedzi na leczenie pembrolizumab charakteryzował się wyższą skutecznością.

Wyniki dla poszczególnych subpopulacji również wskazują na wyższą skuteczność pembrolizumabu jako terapii dodanej do chemioterapii dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Natomiast wyniki porównania pośredniego (pembrolizumab w monoterapii vs. pembrolizumab+PP) w populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$ nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.

Należy przy tym mieć na uwadze, że badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczeniami m.in. dotyczącymi rozbieżności pomiędzy zapisami programu lekowego a zapisami w badaniach.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) znajduje się [redacted].

Dla oszacowania pembrolizumabu w skojarzeniu z PP vs. pembrolizumab w monoterapii w subpopulacji PD-L1 $\geq 50\%$ ICUR wyniósł [redacted].

Analiza wpływu na budżet wykazuje [redacted] budżetu płatnika publicznego związane z refundacją pembrolizumabu. [redacted] wydatków został oszacowany na poziomie [redacted] w przypadku objęcia refundacją wskazanych dwóch subpopulacji pacjentów (oszacowanie łączne dla dwóch populacji: PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%).

W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.

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, EAN: 5901549325126, z ceną zbytu netto: [redacted] zł.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej: 1143.0 - Pembrolizumab. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell 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.

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane. W prezentacji ASCO z 2015 r. wskazano, że ekspresja ta ogółem występuje w 72% komórek. Z kolei w publikacji McLaughlin 2016 odsetek ten oceniono na 25%.

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. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi około 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w I linii leczenia NRDP z obecnością ekspresji PD-L1 <50% zalecają chemioterapię opartą na platynie (dwuterapie, m.in. z gemcytabiną, paklitaksem, docetaksem, winorelbina czy pemetrekselem – z zaznaczeniem, że ostatni dotyczy pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym) oraz pembrolizumab (przy ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% pembrolizumab w monoterapii).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34) w I linii leczenia (pacjenci uprzednio nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu): erlotynib, gefitynib, afatynib (z mutacją w genie EGFR), kryzotynib (z rearanżacją genów ALK lub ROS1), alektynib (z rearanżacją genu ALK), pembrolizumab (z ekspresją PDL1 \geq 50%);
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed (w nowotworze złośliwym

oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych) z rozpoznaniem: gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub NDRP z przewagą wymienionych typów histologicznych - w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii)).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Keytruda wskazał chemioterapię dwulekową (PP, pemetreksed+platyna) oraz dodatkowo w podgrupie pacjentów z PD-L1 >50% pembrolizumab w monoterapii. Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Keytruda zawiera substancję czynną pembrolizumab (PEMBR), który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokującym jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- monoterapii 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 dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- monoterapii 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. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.
- monoterapii 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 z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

- monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu węższym niż wymienione w pozycji czwartej (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, oceniające PEMBR dodany do schematu PP w porównaniu z PP (KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G). Do badań włączono odpowiednio 616 i 123 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła: 10,5 [zakres: 0,2; 20,4] miesiąca (KEYNOTE-189) oraz 10,6 [IQR: 8,2; 13,3] miesiąca KEYNOTE-021G (najdłuższy okres obserwacji w badaniu 23,9 [zakres: 0,8; 35,1] miesiąca).

Dodatkowo włączono 1 pierwotne badanie (KEYNOTE-024) z randomizacją, porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (P-CTH): pemetrekselem (PMX), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC), umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. W badaniu udział wzięło 305 pacjentów. Mediana okresu obserwacji: 11,2 miesiąca (data odcięcia danych: 9 maja 2016 r.), 19 miesięcy (data odcięcia danych: 5 stycznia 2017 r.), 25,2 miesięcy (data odcięcia danych: 10 lipca 2017 r.). Do analizy efektywności praktycznej włączono badanie Afzal 2018

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu wykonania w badaniu KEYNOTE-021G i KEYNOTE-024, z powodu braku zaślepienia pacjentów i lekarzy, niejasnego ryzyka selekcji w badaniu KEYNOTE-024, ze względu na nieprzedstawienie opisu metody randomizacji oraz wysokiego ryzyka błędu wykrycia dla m.in. zdarzeń niepożądanych i jakości życia w każdym z badań

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.

- NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).
- EORTC QLQ-LC13 – uzupełnienie podstawowego kwestionariusza 13-elementowym modułem specyficznym dla raka płuc. Moduł kwestionariusza raka płuc obejmuje zarówno wielopunktowe, jak i jednopunktowe pomiary objawów związanych z rakiem płuc (tj. kaszel, krwioplucie, duszność i ból) oraz skutków ubocznych konwencjonalnej chemioterapii i radioterapii (tj. wypadanie włosów, neuropatia, ból ust i dysfagia).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednio dla populacji całkowitej i podgrup wydzielonych ze względu na liczbę komórek z ekspresją PD-L1

Wyniki badań włączonych do analizy wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z PP_względem komparatora dla następujących punktów końcowych:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*)
 - dla populacji całkowitej: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 51% dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, HR=0,49 [95% CI: 0,38; 0,64] i o 44% HR=0,56 [95% CI: 0,32; 0,95] dla okresu obserwacji 23,9 miesiąca.
 - dla populacji PD-L1 <1%: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 41% dla okresu obserwacji 10,5, HR=0,59 [95% CI: 0,38; 0,92].
 - dla populacji PD-L1 1-49%: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 45% dla okresu obserwacji 10,5, HR=0,55 [95% CI: 0,34; 0,90].
 - dla populacji PD-L1 ≥50%: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 68% dla okresu obserwacji 10,5, HR=0,42 [95% CI: 0,26; 0,68].
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*)
 - dla populacji całkowitej: PFS był dłuższy w grupie PMBR o 3,9 mies. dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, HR=0,52 [95% CI: 0,43; 0,64] i o 14,7 mies., HR=0,53 [95% CI: 0,33; 0,86] dla okresu obserwacji 23,9 miesiąca.
 - dla populacji PD-L1 1-49%: PFS był dłuższy w grupie PMBR o 4,1 mies. dla okresu obserwacji 10,5, HR=0,55 [95% CI: 0,37; 0,81].
 - dla populacji PD-L1 ≥50%: PFS był dłuższy w grupie PMBR o 4,7 mies. dla okresu obserwacji 10,5, HR=0,36 [95% CI: 0,25; 0,52].
- wyższego ryzyka uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall objective response rate*):
 - dla populacji całkowitej: ryzyko w grupie PMBR było wyższe ponad dwukrotnie dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, RR=2,51 [95% CI: 1,86; 3,39], NNT=4 [95% CI: 3; 5],

oraz prawie dwukrotnie wyższe dla okresu obserwacji 23,9 mies. RR=1,88 [95% CI: 1,21; 2,91], NNT= 4 [95% CI: 3; 11].

- dla populacji PD-L1 <1%: ryzyko w grupie PMBR było wyższe ponad dwukrotnie: dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, RR=2,26 [95% CI: 1,17; 4,35], NNT=6 [95% CI: 4; 17], i ponad czterokrotnie wyższe dla okresu obserwacji 23,9 miesiąca, RR=4,38 [95% CI: 1,43; 13,40], NNT=3 [95% CI: 2; 6].
 - dla populacji PD-L1 1-49%: ryzyko w grupie PMBR było wyższe ponad dwukrotnie dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, RR=2,34 [95% CI: 1,37; 4,00], NNT=4 [95% CI: 3; 8].
 - dla populacji PD-L1 ≥50%: ryzyko w grupie PMBR było wyższe ponad dwukrotnie dla okresu obserwacji 10,5 miesiąca, RR=2,68 [95% CI: 1,71; 4,22], NNT=3 [95% CI: 2; 4] i dla okresu obserwacji 23,9 mies. RR=2,27 [95% CI: 1,15; 4,47], NNT=3 [95% CI: 2; 7].
- zmiany w ogólnym stanie zdrowia po 21 tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi (*baseline*) wg EORTC QLQ-C30 o ponad 5 punktów MD=5,27 [1,07; 9,47].

Ponadto różnice istotne statystycznie na korzyść PEMBR odnotowano w punktach końcowych uzyskanie częściowej odpowiedzi, stabilna choroba i progresja choroby.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych obejmujących:

- przeżycie całkowite dla populacji całkowitej dla okresu obserwacji 10,6 mies.;
- przeżycie wolne od progresji choroby w grupie PD-L1 <1%;
- czas do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności wg EORTC QLQ-LC13;
- całkowita odpowiedź (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej);
- zmiany w ogólnym stanie zdrowia po 12 tyg. w porównaniu z wartościami początkowymi (*baseline*) wg EORTC QLQ-C30 dla okresu 10,5 miesiąca.

Porównanie pośrednie w podgrupie z liczbą komórek z ekspresją PD-L1≥50%

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie między PEMBR+PP a monoterapią PEMBR w przeżyciu całkowitym, przeżyciu wolnym od progresji choroby, czasie do pogorszenia w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności, uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w globalnej ocenie stanu zdrowia mierzonego skalą EORTC QLQ-C30.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

W badaniu KEYNOTE-189 w porównaniu PEMBR+PP z PP wykazano istotne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ZN):

- o podłożu immunologicznym ogółem, ryzyko wyższe o 91%, RR=1,91 [1,26; 2,90], NNH=10 [6; 21];
- prowadzących do zaprzestania terapii, ryzyko wyższe o 74%, RR=1,74 [1,03; 2,96], NNH=18 [10; 117];
- podłożu immunologicznym 3-5. stopnia ciężkości, NNH=23 [12; 217];
- 3-5. stopnia ciężkości prowadzących do zaprzestania terapii, NNH=21 [11; 472].

W badaniu KEYNOTE-021G między PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wykazano znamienne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem, ale tylko

w dłuższym okresie obserwacji (w parametrach względnych i bezwzględnych). Dla pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi terapiami.

W badaniu KEYNOTE-189 między terapią PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość wystąpienia: biegunki, wysypki, nadczynności tarczycy oraz obrzęku obwodowego, zwiększonego łzawienia, zapalenia okrężnicy ogółem, zapalenia nerek ogółem oraz zapalenia nerek i zmęczenia w 3-5. stopniu ciężkości.

W badaniu KEYNOTE-021G w grupie PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wykazano znamienne statystycznie większą częstość wystąpienia zmęczenia ogółem i 1-2. stopnia oraz mniejszą częstość wystąpienia anemii ogółem i 1-2. stopnia w obu okresach obserwacji, a także większą częstość wystąpienia niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy ogółem w dłuższym okresie obserwacji. Wykazano także istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia łysienia ogółem w krótszym okresie obserwacji i nadczynności tarczycy ogółem w dłuższym okresie obserwacji. Dla pozostałych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-021G zdarzeniami niepożądanymi oprócz ww., dla których częstość między PEMBR+CBR+PMX vs CBR+PMX wyniosła $\geq 10\%$ po medianie obserwacji wynoszącej 10,6 miesiąca były: nudności (58% vs 44%) i wysypka (27% vs 15%) ogółem; nudności (56% vs 44%), wysypka (25% vs 15%), biegunka (20% vs 10%), niedoczynność tarczycy (15% vs 5%) i łysienie (14% vs 3%) 1-2. stopnia. Natomiast po medianie obserwacji 23,9 miesiąca niniejszymi zdarzeniami ogółem były: nudności (59% vs 48%), wymioty (31% vs 18%), wysypka (29% vs 15%), biegunka (24% vs 15%), świąd (15% vs 5%).

Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między PEMBR+PP w porównaniu do monoterapii PEMBR wykazano znamienne statystycznie większe ryzyko występowania: zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także poszczególnych zdarzeń, takich jak: nudności, anemia, zmęczenie, neutropenia, wymioty, małopłytkowość ogółem oraz anemia, zmęczenie, neutropenia i małopłytkowość 3-5. stopnia ciężkości. Wykazano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast pomiędzy porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim między PEMBR+CBR+PMX w porównaniu do monoterapii PEMBR wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia, a także poszczególnych zdarzeń, takich jak: zmęczenie, nudności i anemia ogółem oraz anemia 3-5. stopnia. Wykazano także istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast pomiędzy porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie pod względem wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu czy poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Według ChPL Keytruda do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią należą: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia; zmniejszenie łaknienia; zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy; duszność, kaszel; biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha; wysypka, łysienie, świąd; bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów; zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Odnaleziono również komunikat bezpieczeństwa:

- na stronie Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono komunikat dotyczący możliwości wystąpienia toksyczności w obrębie narządu wzroku, w tym utratę widzenia i odwarstwienie siatkówki (ze stycznia-marca 2017 r.);
- na stronie MHRA komunikat dotyczący odrzucenia przeszczepu narządów u pacjentów leczonych m.in. pembrolizumabem (z lipca 2017 r.);
- na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat odnoszący się do ogłoszeń opublikowanych już na stronie EMA (opisanych w analizie klinicznej wnioskodawcy) dotyczących aktualizacji ChPL.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 1 badanie obserwacyjne porównujące PEMBR + PP z PP (Afzal 2018). W grupie leczonej PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem obserwowano znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z progresją choroby (24% vs 84%, $p < 0,001$). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi była krótsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. W grupie PEMBR+PP w porównaniu z PP wykazano znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią, a także z kontrolą choroby. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu KEYNOTE-021G pacjenci stabilni klinicznie, pomimo radiologicznych dowodów na progresję choroby mogli kontynuować terapię, jeżeli badacz uznał, że odniosą kliniczną korzyść, do czasu potwierdzenia radiologicznej progresji po ≥ 4 kolejnych tygodniach. Podobnie było w badaniu KEYNOTE-024, w którym pacjenci stabilni klinicznie, pomimo progresji choroby mogli kontynuować terapię, jeżeli badacz uznał, że odniosą z niej kliniczną korzyść. Takie założenie nie jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym wystąpienie progresji choroby stanowi kryterium wyłączenia z leczenia w ramach ocenianego programu. Ponadto we wszystkich 3 RCT kryterium wyłączenia z leczenia nie było: pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji lub pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza, jak wskazano w ocenianym programie lekowym. W związku z powyższym uzyskane w niniejszych badaniach wyniki mogą nie odzwierciedlać tych, jakie pacjenci uzyskają podczas leczenia zgodnie z ocenianym programem lekowym.
- Komparatorem w badaniach KEYNOTE-189 i KEYNOTE-21G była terapia indukcyjna obejmująca PLC + PMX + pochodną platyny, a następnie w ramach terapii podtrzymującej (*maintenance*) obejmująca stosowanie PMX. Aktualnie w Polsce terapia PMX nie jest refundowana w ramach monoterapii podtrzymującej leczenie. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję potwierdził, że w Polsce nie refunduje się, a tym samym nie stosuje się leczenia podtrzymującego PMX u chorych na zaawansowanego NDRP. „Przedmiotowe postępowanie (podtrzymujące stosowanie pemetreksedu) nie posiada najwyższego poziomu naukowego potwierdzenia, co powoduje – bardzo uzasadnione – wątpliwości na temat celowości wykorzystywania wymienionej metody w klinicznej praktyce.” W związku z czym warunki przeprowadzonego badania mogą nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Populacja włączona do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy nie była w pełni zgodna z tą, która kwalifikuje się do ocenianego programu lekowego. W badaniach RCT nie poinformowano o wykluczaniu pacjentów z rearanżacją w genie ROS1. Do wszystkich 3 RCT włączono po 1 pacjencie ze stanem sprawności 2 według ECOG, a ponadto w badaniu KEYNOTE-189 u 0,5% (n=3) chorych nie dokonano oceny według tej skali. W badaniu KEYNOTE-021G ok 3% chorych miało IIIA lub IIIB stadium choroby. W badaniu Afzal 2018, m.in. u 13% pacjentów zastosowano wcześniejsze leczenie, także 13% osób miało stan sprawności 2 lub 3 wg ECOG, a ok 6% chorych miało stadium choroby IIIA lub IIIB. W badaniu nie poinformowano o wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1. Do badania włączono pacjentów niezależnie od obecności lub braku ekspresji PD-L1. Ponadto u ok 33% chorych stwierdzono przerzuty do mózgu przed rozpoczęciem badanego leczenia.
- Z badania Afzal 2018 nie wykluczano pacjentów z historią: wcześniejszej chemioterapii, choroby autoimmunologicznej lub innym nowotworem, co jest niezgodne z kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego. Ocenę ekspresji PD-L1 wykonano u ok. 52% pacjentów, z powodu braku dostępnych, odpowiednich tkanek. U pacjentów leczonych PEMBR+CBR+PMX w porównaniu z grupą komparatora obserwowano mniejszy odsetek pacjentów z PD-L1>50% (18% vs 24%). Obserwowano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami w charakterystykach wejściowych pacjentów. W ocenianej grupie obserwowano wyższy odsetek mężczyzn (65% vs 35%, p=0,042) oraz niższy odsetek pacjentów, którzy zmarli (18% vs 51%, p=0,03), którzy rozpoczęli nowe terapie po progresji (0% vs 49%, p=<0,001) i którzy mieli stereotaktyczną radiooperację z powodu przerzutów do mózgu (17% vs 83%, p=0,013) w porównaniu z komparatorem. Dużym ograniczeniem badania Afzal 2018 była mała liczba uczestników (N=54) oraz krótkie okresy obserwacji, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami (mediana 12,85 vs 4,99 miesięcy, p<0,001).
- W analizie klinicznej wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie z monoterapią PEMBR, która jest stosowana (preferowana według wytycznych klinicznych) w części wnioskowanej populacji, tj. u pacjentów z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Warto zauważyć, że liczne rozbieżności między badaniami włączonymi do tego porównania (np. dotyczące okresu obserwacji/raportowania danego punktu końcowego, odsetków pacjentów stosujących terapię podtrzymującą czy odsetków cross-over i kolejnych terapii) wpływają na niepewności uzyskanych wyników. W analizie wnioskodawcy nie wykonano analizy wrażliwości, która umożliwiłaby zbadanie wpływu rozbieżności na wyniki. Nie dla wszystkich też punktów końcowych dostępne były wyniki dla ww. podgrupy, w takiej sytuacji wnioskodawca wykorzystywał wyniki dla populacji ogólnej, włączonej do badania. Nie wykonano także porównania dla wszystkich możliwych punktów końcowych, np. dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Warto zauważyć, że w rekomendacji NICE 2019 podano, że wnioskodawca nie uwzględnił w przeprowadzonym porównaniu pośrednim badania KEYNOTE-021G, ponieważ OS było drugorzędowym punktem końcowym i nie było wystarczającej siły do wykrycia różnic. NICE stwierdził, że indywidualni pacjenci z ww. badania powinni być włączeni do analizy, ponieważ byli odpowiedni dla komparatora, ale zgodził się, że to mogłoby nie mieć istotnego wpływu na oszacowane wyniki. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykonano porównania pośredniego dla badania KEYNOTE-021G w ocenie skuteczności, ale wykorzystano je w ocenie bezpieczeństwa (choć zdarzenia niepożądane także nie były pierwszorzędowym punktem końcowym).

- Stratyfikację w badaniu KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G wykonano m.in. według ekspresji PD-L1, tj.: $\geq 1\%$ vs $<1\%$. Natomiast zgodnie z ocenianym programem lekowym wśród ocenianej populacji wydziela się subpopulację pacjentów wg PD-L1: $<1\%$, 1-49% i $\geq 50\%$. Tym samym

charakterystyki wstępne pacjentów mogą nie być równomiernie rozłożone w wydzielonych podgrupach: 1-49 i $\geq 50\%$. Ponadto w badaniu KEYNOTE-189 podano, że w celu stratyfikacji pacjenci, którzy nie mogli być ocenieni ze względu na PD-L1, będą włączani w podgrupę pacjentów z $< 1\%$ (byli oni wyłączani z analizy efektywności wykonywanej według PD-L1).

- W badaniu KEYNOTE-021G wyniki dla analizowanych podgrup pacjentów ze względu na PD-L1 przedstawiono tylko dla jednego punktu końcowego (tj. ORR).
- Badanie KEYNOTE-189 charakteryzowało się szeregiem ograniczeń:
 - ocena odpowiedzi nie była możliwa u wszystkich pacjentów. 2,4% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 3,9% w grupie komparatora nie oceniono wg kryteriów RECIST wersja 1.1., a kolejnych 4,1% vs 8,3% nie miało oceny z powodu śmierci, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego.
 - ocenę bezpieczeństwa wykonano w grupie zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Byli to pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisaną terapii skojarzonej ($> 98\%$ pacjentów randomizowanych). Natomiast jakość życia raportowano w populacji, która wypełniła co najmniej 1 kwestionariusz ($> 99\%$ pacjentów z ITT).
 - wypełnienie i zgodność kwestionariusza EORTC QLQ-CL13 i QLQ-C30 wyniosła 89% i 90% na początku badania, 79% i 74-75% w 12. tygodniu badania oraz 61-62% i 45-46% w 21. tygodniu badania odpowiednio w grupie ocenianej interwencji i komparatora. W badaniu KEYNOTE-024 kwestionariusz QLQ-C30 wypełniło ponad 90% pacjentów w obu grupach na początku badania i blisko 80% w 15. tygodniu badania. Poinformowano, że wypełnienie i zgodność dla QLQ-LC13 i EQ-5D-L3 były podobne do tych w kwestionariuszu QLQ-C30. W 15. tygodniu badania brakowało (z powodu zgonu, zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby) danych dotyczących QLQ-C30 dla 28% pacjentów w grupie PEMBR i 38% w grupie chemioterapii. Ponadto wyniki dla jakości życia opublikowano jedynie w abstraktach.
- W pozostałych badaniach RCT stosowanie kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego (także leków nierefundowanych w Polsce) może zaburzać wyniki (szczególnie te dotyczące OS). Ponadto tylko w badaniu KEYNOTE-021G podano, że pacjenci przechodząc do monoterapii PEMBR musieli poddać się 21-dniowemu okresowi wymywania (*washout*).

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 139 953 zł (3 x 46 651 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 pembrolizumabu przeprowadzono względem chemioterapii oraz pembrolizumabu w monoterapii z wykorzystaniem techniki kosztów-żyteczności w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent, wyniki zbliżone do perspektywy NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków; koszty podania leków; koszty kwalifikacji do leczenia; koszty monitorowania i progresji choroby; koszty premedykacji; koszty kolejnych linii leczenia; koszty opieki terminalnej; koszty leczenia ZN.

Oszacowania analizy ekonomicznej wykonano oddzielnie dla 4 populacji pacjentów:

- ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych),
- z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych,
- z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce PP jest droższe i skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ:

- dla populacji ogólnej: [redacted]
- dla populacji PD-L1 <1%: [redacted]
- dla populacji PD-L1 1%-49%: [redacted]
- dla populacji PD-L1 $\geq 50\%$: [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMR+PP zamiast PEMBR w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych jest [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PP, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi (w perspektywie NFZ):

- dla populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych): [redacted]
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych: [redacted]
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych: [redacted]
- dla populacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych: [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+PP vs. PEMBR w populacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi: [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, dla perspektywy NFZ oraz wspólnej, [REDACTED], prawdopodobieństwo opłacalności terapii PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W związku z brakiem długookresowych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej, konieczne było ekstrapolowanie dostępnych informacji na dłuższe okresy czasu. W związku z powyższym, wartości uwzględnionych w modelu parametrów skuteczności klinicznej zostały oszacowane na podstawie dopasowanych do dostępnych danych krzywych parametrycznych co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.
- Uwzględnione w podstawowym wariancie analizy wartości użyteczności zostały określone na podstawie danych z badania KN189, w którym tylko $\sim 60\%$ pacjentów pochodziło z Europy, w związku z czym mogą nie być reprezentatywne dla polskich pacjentów. Wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych niepublikowanych z badania KN189, których weryfikacja nie była możliwa.

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 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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 analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie bezpośrednio wykazujące wyższość pembrolizumabu nad refundowanymi komparatorami, w związku z powyższym w 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 (zbliżona do perspektywy NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie pembrolizumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi po osób 2 110 w I roku i 2 124 w II roku finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania, koszt badań genetycznych, koszt monitorowania leczenia i koszt po progresji, koszty kolejnej linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla populacji ogólnej oraz w podziale na subpopulacje:

- pacjenci z PD-L1 < 1%,
- pacjenci z PD-L1 1-49%,
- pacjenci z PD-L1 ≥ 50%.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje wzrost łącznych wydatków z każdej rozpatrywanej perspektywy. Wydatki z perspektywy NFZ w I roku refundacji o [redacted] PLN (z RSS: o [redacted] PLN), a w II roku refundacji o [redacted] PLN (z RSS: o [redacted] PLN). Wydatki w perspektywie wspólnej o [redacted] PLN (z RSS: o [redacted] PLN), a w II roku [redacted] mln PLN (z RSS: [redacted] PLN).

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze względu na ekspresję PD-L1 wyniki analizy również wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [redacted] z każdej rozpatrywanej perspektywy. [redacted] z perspektywy NFZ wyniesie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od rozpatrywanej perspektywy [redacted], największy wpływ na wyniki miał [redacted]

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie określić liczebności wnioskowanej populacji. Z uzyskanych danych wynika, iż w 2018 r. terapię wskazane przez wnioskodawcę jako komparatory dla wnioskowanej technologii stosowała mniejsza liczba pacjentów niż liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę. Natomiast ekspert kliniczny oszacował wyższą obecną liczebność chorych z wnioskowanym wskazaniem i liczbę nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce niż wskazano w analizie wnioskodawcy (należy jednak zwrócić uwagę, iż są to oszacowania własne eksperta, które mogą być subiektywne). Jednocześnie wskazał, że u chorych z ekspresją PD-L1 < 1% i pacjentów z PD-L1 ≥ 50% immunoterapia pembrolizumabem jest nieuzasadniona, natomiast stosowana będzie u 50% osób z ekspresją PD-L1 w zakresie 1-49%. W związku z tym, populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana może być mniej liczna niż oszacowano w analizach.
- W analizie wpływu na budżet uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu P-CTH w I linii leczenia, pochodzące z włoskiego badania, powołując się na nieodnalezienie polskich danych. W związku z powyższym, oraz brakiem przedstawienia opinii polskich ekspertów, wykorzystane dane mogą nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej.
- W analizie założono, iż nie u wszystkich pacjentów będą przeprowadzane testy na obecność mutacji EGFR oraz na stopień ekspresji PD-L1. Natomiast zgodnie z wnioskowanym programem lekowym określenie odsetka komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 i wykluczenie mutacji genu EGFR należą do kryteriów kwalifikacji. Ponadto, polskie wytyczne wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 u chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono testowanie 100% pacjentów na obecność mutacji EGFR i ekspresję PD-L1, przy czym należy podkreślić, że [REDACTED]
- Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dnia 27.06.2019 r.) zmianie uległy (zmniejszyły się) ceny niektórych produktów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet. W większości przypadków zmiany wynosiły kilka groszy i nie wpływały znacząco na wyniki analizy. Największej zmianie uległy ceny pemetreksedu – ich uwzględnienie wpływa na zmniejszenie oszacowanych kosztów dla NFZ o około 4%.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy stanowi rozszerzenie aktualnie istniejącego programu dotyczącego leczenia NDRP. Zasadne byłoby połączenie programu i ujednoczenie zapisów obu programów lekowych.

W zaproponowanym programie lekowym w kryteriach kwalifikacji wymieniono tylko terapię inicjującą (pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny), natomiast zgodnie z przedstawionymi dowodami naukowymi zasadne jest dodanie zapisów precyzujących zastosowanie podtrzymania w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetreksedem.

Jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza”. W związku z powyższym zasadne jest dodanie oceny jakości życia również do zapisów kwalifikacji do programu oraz podczas monitorowania leczenia, a także sprecyzowanie narzędzia/skali oceny, aby uzyskać dane umożliwiające porównanie stanu pacjenta sprzed i w trakcie leczenia, a ostatecznie uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach badań przy kwalifikowaniu do leczenia w istniejącym programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” znajduje się oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej, czego w ocenianym programie lekowym nie zawarto. Ponadto według zapisów ocenianego programu lekowego badania w celu monitorowania skuteczności leczenia będzie można wykonywać częściej niż co 3 miesiące (wg zapisów istniejącego programu B.6.), bo co 9 tygodni (w ocenianym programie: co 9-12 tygodni).

W ocenianym programie w badaniach przy kwalifikowaniu do leczenia uwzględniono przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, natomiast w zapisach dotyczących kwalifikacji oraz wyłączenia z programu nie ma odniesienia do udziału kobiet w ciąży w programie. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dostępnymi doniesieniami klinicznymi oraz ChPL Keytruda nie ma danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w ciąży, przy czym ChPL wskazuje, że leku nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga. W związku z powyższym zasadne jest dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteriach kwalifikacji/wyłączenia z programu.

Ekspert ankietowany przez Agencję w ramach uwag do programu lekowego zgłosił wątpliwości co do kryteriów kwalifikacji w zakresie włączania pacjentów niezależnie od stopnia PD-L1. Zaznaczył, że „*stosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią jest nieuzasadnione u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% z uwagi na niewielką korzyść dodatkową (...) przy jednoczesnym bardzo znacznym zwiększeniu toksyczności i ryzyku nieukończenia leczenia.*” Ponadto wskazał również, że „*program zakłada zakończenie leczenia jedynie w przypadku wystąpienia progresji choroby lub istotnej toksyczności, podczas gdy optymalna długość stosowania immunoterapii nie została ostatecznie ustalona (istnieją dane wskazujące na możliwość zakończenia leczenia u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją choroby).*”

W ChPL Keytruda zwrócono 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. Ponadto wskazano na możliwość wystąpienia podczas leczenia pembrolizumabem ciężkich oraz zakończonych zgonem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenia płuc, zapalenia jelita grubego, zapalenia wątroby, zapalenia nerek, endokrynopatii (zapalenie przysadki mózgowej, cukrzyca typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności i nadczynności tarczycy) czy ciężkich reakcji skórnych. O ile w programie lekowym monitorowana jest funkcjonalność nerek, wątroby i tarczycy, to w przypadku pozostałych reakcji należałoby 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 analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na nieprzedłużeniu decyzji refundacyjnych wygasających okresie od 28.02.2019 r. do 31.12.2019 r. dla części produktów obecnie refundowanych w ramach wykazu otwartego, które nie są finansowane w ramach programu 75+, a ich cena detaliczna jest niższa niż 40 zł.

Zastosowanie zaproponowanego

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania następujących instytucji:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2019;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2019;
- Chinese Society of Clinical Oncology – European Society for Medical Oncology - CSCO/ESMO 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2019;
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 2018;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2014;
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2016;
- Alberta Health Services - AHS 2013.

Wszystkie wytyczne dotyczyły leczenia I linii zaawansowanego NDRP. Poniżej przedstawiono główne zalecenia dotyczące pacjentów z wykluczoną mutacją w genie EGRF oraz rearanżacją genu ALK u pacjentów z przerzutowym/uogólnionym NDRP.

U pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek większość wytycznych, w tym wytyczne polskie i europejskie zalecają pembrolizumab w monoterapii (PTOK 2019, ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, NCCN 2019). W pozostałych wytycznych (SIGN 2014, AHS 2013 i ASCO 2016) nie odniesiono się do terapii pacjentów w zależności od poziomu PD-L1, a w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP zalecano głównie chemioterapię opartą na platynie (dwuterapie, m.in. z gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem, winorelbiną czy pemetrekselem – z zaznaczeniem, że ostatni dotyczy pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym).

U pacjentów z PD-L1 < 50% PTOK zaleca chemioterapię opartą na cisplatynie lub karboplatynie (schematy dwulekowe zawierające etopozyd, winorelbinę, gemcytabinę, docetaksel, paklitaksel lub pemetrekselem; monoterapia może być rozważana w wybranych sytuacjach klinicznych). U pacjentów z NDRP o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy najskuteczniejsze może być skojarzenie cisplatyny z pemetrekselem. Wytyczne europejskie dotyczące NDRP niezależnie od wyniku PD-L1 również wskazują na dwulekowe schematy chemioterapii opartej na platynie (można zastosować schemat karboplatyna/nab-paklitaksel, jeśli u pacjenta występują przeciwwskazania do paklitakselu) oraz chemioterapię opartą na platynie w połączeniu z inhibitorem anty-PD-L1. W ramach pozostałych rekomendacji wymienia się: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na platynie (NICE 2019), pemetrekselem z cisplatyną lub karboplatyną (NICE 2019), chemioterapię opartą na platynie z lub bez immunoterapii (SEOM 2018), niwolumab (PD-L1 < 1%, NCCN 2019), pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1% NCCN 2019), atezolizumab (PD-L1 < 1%, NCCN 2019) lub inną terapię systemową (PD-L1 < 1%, NCCN 2019).

Leczenie NDRP o typie niepłaskonabłonkowym opisano głównie w wytycznych europejskich, angielskich i hiszpańskich (ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, SIGN 2014). Wytyczne najczęściej wskazywały na możliwość zastosowania, m.in.: chemioterapii zawierającej pemetrekselem (ESMO 2018, CSCO-ESMO 2018, NICE 2019, SEOM 2018, SIGN 2014) czy pembrolizumabu w kombinacji z pemetrekselem i chemioterapią opartą na platynie (według ESMO 2018 i CSCO 2018 jako leczenie standardowe, SEOM 2018).

W większości wytycznych odniesiono się do leczenia podtrzymującego wskazując, że po podaniu najczęściej czterech cykli chemioterapii opartej na platynie (z pemetrekse dem lub bez) u pacjentów stosuje się podtrzymanie w postaci monoterapii pemetrekse dem, rzadziej wymieniano w podtrzymaniu gemcytabinę, bewacyzumab, pembrolizumab, pembolizumab z pemetrekse dem, atezolizumab (u pacjentów leczonych cysplatyną i gemcytabiną). Należy jednak mieć na uwadze, że polskie i szkockie wytyczne nie zalecają leczenia podtrzymującego.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (National Institute for Health and Care Excellence 2019, Haute Autorite de Sante 2019, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019), w tym 2 warunkowe i 1 negatywną (Scottish Medicines Consortium 2019) dotyczące oceny pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetrekse dem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu I linii przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji w EGFR lub ALK. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na istotne korzyści w ocenie skuteczności (w ocenie PFS, OS) w porównaniu z opieką standardową/chemioterapią. Warunki i ograniczenia pozytywnych rekomendacji dotyczyły głównie obniżenia ceny leku i maksymalnego czasu leczenia (2 lata z uwagi na dostępne dane kliniczne w momencie wydawanych rekomendacji). W rekomendacji negatywnej wskazano na niekorzystny stosunek kosztów do korzyści zdrowotnych terapii.

W związku z rozbieżnościami jakie przedstawił wnioskodawca we wniosku refundacyjnym i załącznikach do niego, nie da się jednoznacznie wskazać w ilu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) lek Keytruda jest finansowany. Liczba ta może wahać się od 7 do 10 państw, w tym w żadnym o PKB per capita zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.06.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4589.2018.PB.IV), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
2. Raport nr OT.4331.34.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)«”. Data ukończenia: 13.08.2019 r.