



Rekomendacja nr 7/2020

z dnia 30 stycznia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego:
„Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o
typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z
chemioterapią (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 pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” **w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.

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 pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (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 $\geq 50\%$ przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z CP względem pembrolizumabu w monoterapii.

Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+ CP/CnP vs. CP/CnP) 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+CP) 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. w zakresie przeprowadzonej analizy wyników, uwzględnionej populacji docelowej (populacja rozbieżna z wnioskowaną), czy też braku danych publikowanych dla przeprowadzonego porównania pośredniego.

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

Dla oszacowania pembrolizumabu w skojarzeniu z CP vs. pembrolizumab w monoterapii w subpopulacji PD-L1 $\geq 50\%$ wnioskowana technologia okazała się [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 zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika.

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 pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej: 1143.0 - Pembrolizumab. [redacted]

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 stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie około 40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

U pacjentów z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem płuca (ang. *squamous cel carcinoma*, SCC) w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów zawierających pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna, P-CHT) w połączeniu z lekiem III generacji.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 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 schemat karboplatyna+paklitaksel (CP) niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 oraz dodatkowo w podgrupie pacjentów z PD-L1 $>50\%$ pembrolizumab w monoterapii. Wybór ten jest zgodny z wytycznymi i uznać należy 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.
- 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 dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu węższym niż wymienione w pozycji ostatniej (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 1 pierwotne badanie z randomizacją oceniające dodanie PEMBR do schematu chemioterapii opartej o związki platyny (karboplatyna + paklitaksel (CP)/ karboplatyna + nab-paklitaksel (CnP) w populacji uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym SCC (KEYNOTE-407). W badaniu udział wzięło 278 pacjentów w grupie badanej (w tym komórki z ekspresją PD-L1: <1% u 34%, 1-49% u 37%, $\geq 50\%$ u 26%) i 281 pacjentów w grupie komparatora (w tym komórki z ekspresją PD-L1: <1% u 35%, 1-49% u 37%, $\geq 50\%$ u 26%, nie można ocenić u 2% pacjentów). Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 mies. (zakres 0,1–19,1).

Dodatkowo włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą karboplatinę (CRB) w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych: pemetreksedem (PMX) lub paklitakselem (PAC), umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. W badaniu udział wzięło 1274 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14,0 mies.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach RCT oceniono na niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem wysokiego ryzyka błędu wykonania w badaniu KEYNOTE-42, z powodu braku zaślepienia pacjentów i lekarzy. Jednocześnie w badaniu nie przedstawiono informacji pozwalających określić

ryzyko błędów wykonania (tj. wpływu braku zaślepienia na wyniki). Ryzyko odnośnie OS, PFS i odpowiedzi na leczenie jest najprawdopodobniej niskie, natomiast ryzyko odnośnie bezpieczeństwa terapii jest najprawdopodobniej wysokie.

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 kwestionariusza EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania ról, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie 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 CP/CnP względem komparatora dla następujących punktów końcowych:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*)
 - dla populacji całkowitej: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 33%, HR=0,67 [95% CI 0,48; 0,93] (porównanie z CP). Różnica mediany OS wyniosła 3,7 mies.;
 - dla populacji PD-L1 <1%: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 39%, HR=0,61 [95% CI 0,38; 0,98]. Różnica mediany OS wyniosła 5,7 mies.;
 - dla populacji PD-L1 1-49%: prawdopodobieństwo OS w grupie PMBR było wyższe o 45%, HR=0,57 [95% CI 0,36; 0,90]. Różnica mediany OS wyniosła 2,4 mies.;
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*)
 - dla populacji całkowitej prawdopodobieństwo PFS było wyższe o 48%, HR=0,52 [95% CI 0,40; 0,68] (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej, porównanie z CP);
 - dla populacji PD-L1 <1% prawdopodobieństwo PFS było wyższe o 32%, HR=0,68 [95% CI 0,47; 0,98];
 - dla populacji PD-L1 1-49%: prawdopodobieństwo PFS było wyższe o 44% HR=0,56 [95% CI 0,39; 0,80];

- dla populacji PD-L1 $\geq 50\%$: prawdopodobieństwo PFS było wyższe o 63% HR=0,37 [95% CI 0,24; 0,58];
- wyższego ryzyka uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall objective response rate*):
 - dla populacji całkowitej: ryzyko w grupie PMBR było o ponad połowę wyższe, RR=1,52 [95% CI 1,20; 1,92], NNT=6 [95% CI 4; 11] (wg zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej, porównanie z CP);
 - dla populacji PD-L1 $< 1\%$: ryzyko w grupie PMBR było o ponad połowę wyższe, RR=1,56 [95% CI 1,18; 2,08], NNT=5 [95% CI 3; 12];
 - dla populacji PD-L1 $\geq 50\%$: ryzyko w grupie PMBR było o ponad $\frac{3}{4}$ wyższe, RR=1,83 [95% CI 1,26; 2,67], NNT=4 [95% CI 3; 9].

Ponadto różnice istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonej PEMBR odnotowano w punktach końcowych :

- odsetek zgonów (w populacji ogólnej oraz subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$);
- odsetek progresji choroby lub zgonów (w populacji ogólnej oraz subpopulacjach pacjentów z ekspresją PD-L1: 1-49% i $\geq 50\%$);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (w populacji ogólnej);
- stabilizacja i progresja choroby (oba w populacji ogólnej).

W badaniu KEYNOTE-407 wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBR+CP/CnP względem CP/CnP dla globalnej oceny stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 zarówno w 9 jak i 18 tyg.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (dla porównania PEMBR+CP/CnP vs CP/CnP) dla punktów końcowych obejmujących m.in.:

- przeżycie całkowite dla populacji PD-L1 $\geq 50\%$;
- ogólnej odpowiedzi na leczenie dla populacji PD-L1 1-49%.

Porównanie pośrednie w podgrupie z liczbą komórek z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$



Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

W badaniu KEYNOTE-407 w porównaniu PEMBR+CP z CP wykazano istotne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ZN):

- o podłożu immunologicznym (IMAE) ogółem, ryzyko wyższe o ponad trzykrotnie, RR=3,09 [95% CI 1,83; 5,20], NNH=5 [95% CI 3; 8];
- o podłożu immunologicznym 3-5. stopnia ciężkości, ryzyko wyższe ponad czterokrotnie, RR=4,45 [95% CI 1,54; 12,86] NNH=12 [95% CI 7; 32].

W badaniu w grupie PEMBR+CP w porównaniu z CP wykazano istotne statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 15\%$ pacjentów:

- biegunki: ryzyko było o ponad połowę wyższe w grupie PEMBR+CP (RR= 1,53 [1,01; 2,32], NNH=10 [5; 215]);
- bólu stawów ogółem: ryzyko było o ponad połowę wyższe w grupie PEMBR+CP (RR=1,58 [1,01; 2,48], NNH = 11 [5; 321]);
- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania:
 - niedoczynności tarczycy: ryzyko było prawie 5-krotnie wyższe w grupie PEMBR+CP (RR=4,94 [95% CI 1,46; 16,75], NNH=14 [95% CI 8; 42]);
 - nadczynności tarczycy: ryzyko było prawie 10-krotnie wyższe w grupie PEMBR+CP (RR=9,88 [95% CI 1,28; 76,34], NNH=18 [95% CI 11; 63]);
 - zapalenia płuc: ryzyko było prawie 4-krotnie wyższe w grupie PEMBR+CP (RR=3,62 [95% CI 1,03; 12,76], NNH=21 [95% CI 11; 207]).

Porównanie pośrednie



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 dotyczących aktualizacji ChPL.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ:

- W badaniu KEYNOTE-407 zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 tylko dla zakresów: $\geq 1\%$ vs $< 1\%$, a w badaniu KEYNOTE-042 zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do poziomu ekspresji PD-L1 tylko dla zakresów: $\geq 50\%$ vs 1–49%, natomiast wnioskowane warunki refundacji uwzględniają ocenę z podziałem na 3 subpopulacje ($< 1\%$, 1-49% oraz $\geq 50\%$) w związku z czym dane z badań KEYNOTE-407 i KEYNOTE-042 nie pozwalają na całkowicie wiarygodną ocenę skuteczności PEMBR we wnioskowanych subpopulacjach.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- W analizie klinicznej wnioskodawcy wyniki z badania KEYNOTE-407 dotyczące pacjentów leczonych z użyciem paklitakselu (refundowany komparator), przedstawiono jedynie dla bezpośrednich wartości OS i PFS, natomiast dla wszystkich innych analizowanych punktów końcowych (wyniki w podgrupach PD-L1, odsetki zgonów, odsetki przeżycia bez progresji, odpowiedź na leczenie) przedstawiono wyniki łączne z populacji pacjentów leczonych zarówno paklitakselem jak i nab-paklitakselem (lek nierefundowany w ocenianym wskazaniu). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż „W wyniku przeprowadzonych w badaniu KEYNOTE 407 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji ($p > 0,05$) pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi w oparciu m.in. o poziom ekspresji PD-L1 oraz rodzaj zastosowanego taksanu w schemacie leczenia (PAC, nab-PAC).” W związku z tym wykazane w badaniu różnice w skuteczności ocenianych schematów leczenia dotyczą całej populacji badania, niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.
- Badania KEYNOTE-407 oraz KEYNOTE-042 są w toku w związku z czym nie są dostępne wyniki dla dłuższych horyzontów czasowych. Aktualnie najdłuższe mediany okresu obserwacji wynoszą: 7,8 mies. (KEYNOTE-407) oraz 14,0 mies. (KEYNOTE-042). Tym samym brak jest długookresowych danych dot. efektywności terapii.
- W badaniu KEYNOTE-407 u 2% pacjentów nie przeprowadzono oceny ekspresji PD-L1. Pacjenci ci zostali włączeni do grupy $< 1\%$ komórek z ekspresją PD-L1. Należy jednak zwrócić uwagę, iż pacjenci ci zostali wykluczeni z analizy skuteczności w podziale na grupy z uwzględnieniem poziomu ekspresji PD-L1, w związku z czym nie będą mieli wpływu na wyniki oceny skuteczności klinicznej w tym wariancie oceny klinicznej.
- W badaniu KEYNOTE-042 brali udział pacjenci w III stadium zaawansowania nowotworu, co jest niezgodne z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
- W obu badaniach brali udział pacjenci z przerzutami do OUN, co jest niezgodne z kryteriami włączenia do przedmiotowego programu lekowego.

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 $\geq 50\%$.

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 147 024 zł (3 x 49 008 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 o schematu chemioterapii opartym o pochodną platyny (P-CTH) oraz pembrolizumabu w monoterapii (dla populacji PD-L1 w $\geq 50\%$) z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnym (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (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 populacji ogólnej i 3 subpopulacji 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 chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. 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 PEMBR+CP w miejsce PEMBR w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, przeprowadzonej dla porównania PEMBR+CP vs. CP, 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+CP vs PEMBR w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ, wynosi: [redacted]

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (dla populacji ogólnej) wskazują, [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[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 parametrów skuteczności klinicznej uwzględnionych w modelu zostały oszacowane na podstawie dopasowanych do dostępnych danych krzywych parametrycznych, co wpływa na ograniczenie ich wiarygodności.
- W analizie podstawowej wnioskodawcy wartości użyteczności określono na podstawie wielośrodkowego badania KEYNOTE-407 (137 ośrodków w 17 krajach, w tym europejskich, również polskich), jednak nie wskazano odsetka pacjentów pochodzących z Polski lub ogólnie z Europy, w związku z czym mogą nie być w pełni reprezentatywne dla populacji polskiej. Natomiast należy podkreślić, że w analizie podstawowej, do oszacowania uwzględnionych ostatecznie wartości użyteczności wykorzystano również polski zestaw wartości dla EQ-5D-3L (Golicki 2010).
- W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich zapisów przedmiotowego programu lekowego, np: sprawności w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG czy „wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niez uzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym”.
- Po dacie złożenia wniosku refundacyjnego nastąpiła zmiana obwieszczenia MZ. Aktualnie produkty lecznicze GEMCIT (gemcytabina), Sindaxel (paklitaksel) i jeden z produktów Cisplatinum Accord (cisplatyna) nie są ujęte na liście leków refundowanych. Natomiast zmianie uległy ceny produktów: Paclitaxelum Accord (EAN: 5909991037086), Paclitaxel Kabi (EAN: 5909990874361) i Docetaxel – Ebewe (EAN: 5909990777006, EAN: 5909990777020, EAN: 5909990850280). Model elektroniczny wnioskodawcy nie dawał możliwości uwzględnienia zaistniałych zmian w obwieszczeniu, w związku z czym, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

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. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie pembrolizumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi po osób [redacted] w I roku i [redacted] 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 [redacted] łącznych wydatków. Wydatki w I roku refundacji [redacted], a w II roku refundacji [redacted].

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 wzrost łącznych wydatków z każdej rozpatrywanej perspektywy. Wzrost wydatków z perspektywy NFZ wyniesie:

- [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w subpopulacji z PD-L1 < 1%;
- [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w subpopulacji z PD-L1 1-49%;
- [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w subpopulacji z PD-L1 ≥ 50%

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki miało testowanie maksymalnego wariantu analizy, [redacted], dla którego wydatki płatnika w stosunku do wariantu podstawowego analizy zwiększyły się o [redacted] w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariacie [redacted]. Podobny wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych miało również testowanie wariantu, w którym przyjęto, że 100% pacjentów ma określony odsetek komórek nowotworowy z ekspresją PD-L1.

Najniższe wydatki uzyskano w przypadku testowania wariantu minimalnego analizy, tj. [redacted] gdzie koszty inkrementalne w stosunku do wariantu podstawowego analizy były mniejsze [redacted] w obu latach horyzontu czasowego analizy zarówno w wariacie [redacted]. Podobny wpływ na zmniejszenie kosztów inkrementalnych miało przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuc.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Jak wskazał wnioskodawca, część parametrów wykorzystanych do szacowania liczebności populacji docelowej pochodziła ze źródeł zagranicznych. Dane te mogą nie odzwierciedlać sytuacji populacji polskiej. Podkreślić należy fakt, że odsetek pacjentów wykonujących test w celu określenia ekspresji PD-L1 przyjęto na podstawie [REDACTED].
- W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy chemioterapia jest jednym z komparatorów w subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast w analizie wpływu na budżet wnioskodawca nie uwzględnił scenariusza, w którym pacjenci ci mogliby otrzymywać chemioterapię jako technologię alternatywną.
- Według aktualnego obwieszczenia MZ (z dn. 20.12.2019 r.) wśród leków refundowanych nie znajdują się produkty GEMCIT uwzględnione w szacowaniu kosztów gemcytabiny, Sindaxel – uwzględnione w szacowaniu kosztów paklitakselu oraz jeden z produktów Cisplatinum Accord (EAN: 5909990838752) – uwzględniony w szacowaniu kosztów cisplatyny. Ponadto zmieniła się wysokość limitu finansowania produktów: Paclitaxel Kabi (EAN: 5909990874361), Paclitaxelum Accord (EAN: 5909991037086), Carbomedac (EAN: 5909990816156), Carboplatin – Ebewe (EAN: 5909990450039, EAN: 5909990662753, EAN: 5909990450022, EAN: 5909990450015), Carboplatin Pfizer (EAN: 5909990477418), Docetaxel - Ebewe (EAN: 5909990777006, EAN: 5909990777020, EAN: 5909990850280). Uwzględnienie powyższych zmian nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy (<0,02% różnicy w wynikach inkrementalnych).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie takiego instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika związane z pozytywną decyzją refundacyjną, wiążące się z dużą liczebnością populacji docelowej i przejmowanie przez ocenianą terapię udziałów tańszych terapii alternatywnych, zapewniającego dodatkowo [REDACTED].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest „pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza”. W związku z powyższym warto rozważyć 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 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 proponuje się dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu.

Ekspert kliniczny w ramach uwag do programu lekowego zgłosił wątpliwości co do kryteriów kwalifikacji: „Punkt 1.2 przewiduje kwalifikowanie chorych z ekspresją PD-L1 w poniżej 1% komórek nowotworowych, co jest nieuzasadnione.”

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, cukrzycy 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 warto rozważyć wprowadzenie obserwacji 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 racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono potencjalne rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowodowałoby uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10: C34)”, wykazanych w analizie wpływu na budżet.

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;
- European Society for Medical Oncology - 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
- Lung Cancer Consortium Asia, Indian Cooperative Oncology Network, Indian Society of Medical & Pediatric Oncology, Molecular Oncology Society - LCCA/ICON/ISMPO/MOS 2019

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 przerzutowym SCC, w ramach I linii leczenia systemowego wszystkie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie dwulekowych schematów zawierających pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem III generacji. Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 roku wskazują,

że w SCC obie dostępne pochodne platyny traktowane są równorzędnie, z zastrzeżeniem że karboplatyna zalecana jest u pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi oraz wówczas gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny. Leki III generacji, które w ramach I linii leczenia przerzutowego SCC można połączyć z pochodną platyny i są preferowane przez najnowsze wytyczne to docetaksel, gemcytabina, paklitaksel/nab paklitaksel oraz winorelbina.

U pacjentów z SCC obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek zalecaną terapią jest pembrolizumab w monoterapii.

Ponadto najnowsze wytyczne NCCN 2019 oraz ESMO 2019 zalecają stosowanie terapii skojarzonej pembrolizumabem z dwulekowym schematem chemioterapii :

- schemat preferowany: pembrolizumab z karboplatiną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019, ESMO 2019);
- schemat dodatkowy: pembrolizumab z cisplatyną i paklitakselem/nab-paklitakselem (NCCN 2019).

Innymi opcjami leczenia wskazywanymi przez najnowsze wytyczne w I linii terapii jest zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, jednakże tylko wśród pacjentów z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB, ang. *tumor mutation burden*, ≥ 10 mutacji na megabazę w badanej próbce tkanki/krwi pacjenta, ESMO 2019) oraz atezolizumabu (ESMO 2019). Zarówno niwolumab, jak i atezolizumab nie są opcjami zatwierdzonymi przez EMA w terapii I linii, mają natomiast rejestrację w II linii leczenia NDRP po uprzednim przebiegu CTH.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym 3 warunkowe): Scottish Medicines Consortium 2019 (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019 (CADTH), Gemeinsamer Bundesausschuss (The Federal Joint Committee)/ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (The Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care) 2019 (GBA/IQWiG), National Institute for Health and Care Excellence 2019 (NICE).

W większości rekomendacji wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu (PEMBR + karboplatyna i paklitaksel/nab-paklitaksel) w porównaniu do standardowej chemioterapii w zakresie poprawy OS i PFS, z zastrzeżeniem o ograniczonych dowodach na skuteczność długoterminową. Rekomendacje kanadyjska, niemiecka i szkocka (CADTH 2020, GBA/IQWiG 2019, SMC 2019) wskazały na brak wystarczających dowodów/brak korzyści w porównaniu ocenianej terapii z pembrolizumabem w monoterapii. NICE w swojej rekomendacji dot. refundacji w ramach Cancer Drug Fund wskazuje na niepewność co do długoterminowej korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (bardzo krótki okres obserwacji dla danych z badania KEYNOTE-407). ICER nie osiąga poziomu odpowiadającego kosztowej użyteczności.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.11.2019r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.969.2019.12.PB), 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 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.66/2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)«”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 r.