



Warszawa, 02.06.2021 r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: Odpowiedź na pismo o sygnaturze PLR.4500.1610.2020.22.TGA

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo nr PLR.4500.1610.2020.22.TGA dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi pembrolizumabem”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

Ad.

„I. W ramach analizy klinicznej (AKL):

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Definicja populacji docelowej przeglądu wskazuje na inną populację pacjentów niż program lekowy. Kryteria włączenia określone w zatwierdzonym programie lekowym, załączonym do wniosku programie lekowym oraz w schemacie PICOS wnioskodawcy przedstawia tabela poniżej:

Program lekowy zatwierdzony	Program lekowy załączony do wniosku refundacyjnego	Kryterium populacji z PICOS (AKL wnioskodawcy)	Kryterium selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym (AKL wnioskodawcy)
<p>1) Histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, ustnej lub krtaniowej części gardła lub krtani (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego) z nawrotem miejscowym lub/i regionalnym po leczeniu loko regionalnym lub przerzutami odległymi;</p> <p>2) brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p>3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego <u>stosowanego</u> łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego</p>	<p>1) Histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani (z wykluczeniem raka nosogardzieli) z przerzutami odległymi po leczeniu lokoregionalnym lub nawrót choroby</p> <p>2) brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego <u>stosowanej</u> łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego</p>	<p>Dorośli z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (jamy ustnej, gardła lub krtani) z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 i którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (z wyłączeniem chemioterapii stosowanej łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego).</p>	<p>Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami u pacjentów, u których nie stosowano uprzednio terapii systemowej (pierwsza linia leczenia), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p>

W PICOS nadal nie odniesiono się do kryterium z zatwierdzonej wersji programu lekowego „Niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego”. Kryterium w PICOS odnosi się jedynie do „niestosowania wcześniejszego leczenia systemowego” lecz nie uwzględnia „wyłączenia chemioterapii” co zostało potwierdzone w odpowiedzi wnioskodawcy na pierwsze pismo AOTMiT dotyczące wymagań minimalnych: „Informacja »którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego« jasno wskazuje, że badania Keynote-040 to badanie prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Badanie Keynote-040 odnosi się do drugiego zarejestrowanego wskazania dla produktu Keytruda w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi tj. leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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. Tym samym badanie Keynote-040 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy.”

oraz

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeglądu nie uwzględniono m. in. ww. badania (Keynote-040) oraz potencjalnych innych badań, które mogłyby zostać włączone przy uwzględnieniu populacji zdefiniowanej w zatwierdzonej wersji programu lekowego.

oraz

III. W ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):

1) AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: brak jest odniesienia do jednego z kryteriów włączenia do programu lekowego tj. „niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego”.

Ponadto, należy mieć na uwadze, iż analizy przygotowywano na podstawie projektu programu lekowego, a nie na bazie jego zatwierdzonej wersji, stąd zarówno definicja populacji docelowej jak i szacowanie jej liczebności mogą nie być poprawne.

Odpowiedź wnioskodawcy na pierwsze pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych brzmi „Zwracamy uwagę, że kryterium »niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego« oznacza I linię leczenia, stąd nie ma potrzeby do odnoszenia się osobno do tego kryterium. Uwaga analityków byłaby zasadna, w przypadku wnioskowania o kolejne linie leczenia”. Tymczasem zapis w programie lekowym brzmi „niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego”, czyli zapis przewiduje zastosowanie wcześniejszego leczenia.

Odpowiedź:

Zgodnie z informacją przekazaną w poprzedniej odpowiedzi na minimalne oraz w trakcie spotkania z AOTMIT w dniu 1.06.2021 uprzejmie informujemy, że:

- „niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego” **wyklucza badanie Keynote-040**, ponieważ badanie to prowadzone było z udziałem pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi **stosujących wcześniej chemioterapię** zawierającą pochodne platyny **w ramach leczenia paliatywnego** (choroby z nawrotem miejscowym lub/i regionalnym po leczeniu loko-regionalnym lub z przerzutami odległymi) – patrz Rysunek 1;
- wykluczenie chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem dotyczy **jedynie leczenia radykalnego** tj. choroby miejscowo zaawansowanej;
- wniosek refundacyjny dotyczy choroby z nawrotem miejscowym lub/i regionalnym **po leczeniu loko-regionalnym lub przerzutami odległymi** czyli odnosi się do leczenia paliatywnego.

Tym samym, podtrzymujemy wyjaśnienia adresujące uwagi AOTMiT w tym zakresie, przedstawione w odpowiedzi na pierwsze pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Rysunek 1. Badania Keynote-040 i Keynote-048 w kontekście pozycjonowania terapii pembrolizumabem.

Leczenie radykalne vs leczenie paliatywne

<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie radykalne • Stosowane w celu wyleczenia • <u>w miejscowo zaawansowanej chorobie</u> • Metody: <ul style="list-style-type: none"> • chirurgia • radioterapia • <u>chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią</u> • <u>leczenie celowane w skojarzeniu z radioterapią</u> 	Leczenie paliatywne <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma na celu wyleczenia • Choroba: <ul style="list-style-type: none"> • nawrotowa • nieoperacyjna • przerzutowa • Metody: <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia • leczenie systemowe <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia • leczenie celowane • immunoterapia 	
	KEYNOTE-040 2 linia	KEYNOTE-048 1 linia

Ad.

„II. W ramach Analizy Ekonomicznej (AE):

1) Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust.6 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących w bezpośrednim porównaniu przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami dla „pozostałych lokalizacji” nowotworu (dla których jako komparator przyjęto chemioterapię) i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii. Należy mieć również na uwadze konieczność spełnienia wymagań określonych w § 5. ust.2 pkt 5-7, § 5. ust.5.

2) Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. (§ 5. ust.6 pkt 2 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących w bezpośrednim porównaniu przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami dla „pozostałych lokalizacji” nowotworu (dla których jako komparator przyjęto chemioterapię) i jednocześnie AE nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów. Należy mieć również na uwadze konieczność spełnienia również wymagań określonych w §5. ust.2 pkt 5-7, §5. ust.5.

3) *Pomimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia)*

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących w bezpośrednim porównaniu przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami dla „pozostałych lokalizacji” nowotworu (dla których jako komparator przyjęto chemioterapię) i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER. Należy mieć również na uwadze konieczność spełnienia wymagań określonych w §5. ust.2 pkt 5-7, §5. ust.5.”

Odpowiedź:

Zgodnie z informacją przekazaną w poprzedniej odpowiedzi na minimalne oraz w trakcie spotkania z AOTMiT w dniu 1.06.2021 uprzejmie informujemy, że

1. W AKL przedstawiono RCT dowodzące **w porównaniu pośrednim**, istotną statystycznie przewagę w zakresie m.in. przeżycia całkowitego wnioskowanej technologii nad refundowaną technologią opcjonalną (chemioterapią) – patrz Tab. 1 i Tab. 2.
2. Art.13.3 ustawy nie nakłada obowiązku udowodnienia wyższości wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami medycznymi **w porównaniu bezpośrednim**.
3. Porównanie pośrednie **jest zalecane** w aktualnych wytycznych HTA opracowanych przez AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”).
4. Ze względu na zmianę standardów leczenia we wnioskowanym wskazaniu (według obowiązujących aktualnie zaleceń towarzystw naukowych chemioterapia nie jest zalecana jako leczenie pierwszorazowe), nie należy oczekiwać badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z chemioterapią.

Tym samym, podtrzymujemy wyjaśnienia adresujące uwagi AOTMiT w tym zakresie, przedstawione w odpowiedzi na pierwsze pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

Tab. 1. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w monoterapii vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość P
pembrolizumab w monoterapii vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	257	12,3	10,8; 14,3	255	10,3	9,0; 11,5	0,74 (0,61; 0,90)	<0,05
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,59 (0,44; 0,79)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Tab. 2. Przeżycie całkowite - pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia - porównanie pośrednie - badania KEYNOTE-048 i EXTREME.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Mediana	95% CI	N	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość P
pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią								
KEYNOTE-048	243	13,6	10,7; 15,5	235	10,4	9,1; 11,7	0,65 (0,53; 0,80)	0,0001
cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią vs chemioterapia								
EXTREME	222	10,1	8,6; 11,2	220	7,4	6,4; 8,3	0,80 (0,64; 0,99)	0,04
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)							0,52 (0,39; 0,70)	

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

W załączniku do poniższego pisma przesyłam również prezentacje ze spotkania, które odbyło się 1 czerwca 2021r.

Z wyrazami szacunku,

Dawid Majcherek

Kierownik ds. Farmakoekonomiki i Polityki Zdrowotnej

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.