



Rekomendacja nr 77/2021

z dnia 21 czerwca 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Keytruda (pembrolizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Pod uwagę wzięto wyniki podstawowego badania (RCT) uwzględnionego w analizie, w którym porównano pembrolizumab w monoterapii oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu tym wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego zarówno dla monoterapii pembrolizumabem (12,3 msc vs 10,3 msc) jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią (13,6 msc vs 10,4 msc) względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek 2 letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy dla omawianych interwencji, dla monoterapii wynosił 28,8% vs 16,9%, a dla terapii skojarzonej 31,0% vs 17,0%. Ponadto, pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD=3,26, a NNTB=31). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie. Natomiast dla pembrolizumabu w monoterapii, różnice nie były istotne statystycznie. Nie wykazano wydłużenia przeżycia



wolnego od progresji zarówno dla monoterapii pembrolizumabem jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią. Zgodnie z wynikami badania odsetek obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie niższy u pacjentów stosujących monoterapię pembrolizumabem w porównaniu z komparatorem (19,1% vs 34,9%), a w przypadku terapii skojarzonej nie wykazano różnic.

Celem porównania wnioskowanych interwencji z chemioterapią przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem badania EXTREME (badanie porównujące cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z chemioterapią). Zgodnie jego z wynikami wykazano istotną statystycznie wyższość stosowania zarówno pembrolizumabu w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią względem chemioterapii w zakresie: przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. W przypadku analizy odsetka obiektywnych odpowiedzi, wyższość wykazano dla terapii skojarzonej, natomiast dla monoterapii różnica nie była istotna statystycznie.

Należy mieć jednak na uwadze, że wartości te zostały wyliczona na podstawie analizy klinicznej w której nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie jakości życia dla żadnego z porównań, a wartości dla przeżycia całkowitego były ekstrapolowane znacznie poza okres obserwacji przedstawiony w badaniach. Z tego względu zasadne jest dalsze pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Brak dokładnych danych epidemiologicznych skutkuje tym, że przedstawione oszacowania mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że lek Keytruda jest już aktualnie finansowany ze środków publicznych, więc objęcie refundacją również tego wskazania zwiększy populację stosująca ten lek w Polsce. Powyższe stanowi argument za przyjęciem instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.

Wytyczne kliniczne zalecają monoterapię pembrolizumabem lub zastosowanie w skojarzeniu z platyną i 5-FU, jako pierwszą linię leczenia w chorobie przerzutowej lub nawracającej/przewlekłej, w której nie można zastosować radioterapii lub przeprowadzić operacji. Natomiast w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja po chemioterapii opartej na związkach platyny zaleca się monoterapię pembrolizumabem. Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnosi się pozytywnie do finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych, jednakże w odnalezionych dokumentach zwraca się uwagę na wysoki koszt leczenia i brak efektywności kosztowej.

Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanych technologii jednakże pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca.

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, kod EAN: 05901549325126, dla którego proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1143.0, Pembrolizumab. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (HNSCC – ang. *head and neck squamous cell carcinoma*) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa.

Nowotwory narządów głowy i szyi z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż wśród kobiet.

Na naturalny przebieg choroby i podatność na leczenie wpływa stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego. Raki o wysokim i średnim zróżnicowaniu charakteryzuje zwykle względnie powolna progresja (głównie miejscowa i przerzuty najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych). Przerzuty w narządach odległych występują względnie rzadko (10–20%). Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (do 40%).

Nowotwory narządów głowy i szyi cechuje ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła w ciągu pierwszej dekady XXI wieku wyniosły około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet). Przeżycia 1-roczone wyniosły około 70%.

Kolejnymi nowotworami nabłonkowymi występującymi w zakresie narządów głowy i szyi są raki gruczołowe. Powstają one z nabłonka gruczołowego przewodów dużych i małych gruczołów ślinowych. Ogólnie, cechuje je wzrost miejscowy, rzadkie występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast w niektórych podtypach tkankowych stosunkowo często pojawiają się przerzuty odległe. Raki gruczołowe narządów głowy i szyi są mało wrażliwe na napromienianie i chemioterapię.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane za komparatory należy uznać:

- cetuksymab (Erbix) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu;
- chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i fluorouracylu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS – ang. tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- w 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;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- w 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;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT – ang. autologous stemcell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (BV – ang. brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- w 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 (CPS – ang. Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5- fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego

głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;

- w monoterapii w leczeniu 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;
- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
- w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability-high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

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 randomizowane badania kliniczne:

- KEYNOTE-048 – badanie porównujące pembrolizumab w monoterapii oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 13,0 miesięcy (6,4-21,5) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesięcy (6, 6-18,1) w grupie cetuksymabu z chemioterapią w drugiej analizie tymczasowej. W analizie końcowej mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 miesięcy (6,4-26,6) w grupie pembrolizumabu z chemioterapią i 10,7 miesięcy (6,6-19,7) w grupie cetuksymabu z chemioterapią. Do badania włączono 1 135 pacjentów;
- EXTREME – badanie porównujące cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią z chemioterapią. Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wyniosła 19,1 miesięcy, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię – 18,2 miesięcy. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (ang. data cut-off point), tj. 12 marca 2007, minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesięcy, zaś maksymalny 26,0 miesięcy. Do badania włączono 442 pacjentów.

Oba badania (KEYNOTE-048 i EXTREME), zgodnie z Cochrane Collaboration, zostały ocenione jako niosące wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Skuteczność kliniczna

Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-048 wykazano istotną statystycznie wyższość stosowania pembrolizumabu względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie:

- Przeżycia całkowitego:
 - Wyrażonego w miesiącach
 - Pembrolizumab w monoterapii – 12,3 msc vs 10,3 msc – HR=0,74 (95% CI: 0,61; 0,90);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 13,6 msc vs 10,4 msc – HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,80);
 - Wyrażonego w procentach:
 - Pembrolizumab w monoterapii:
 - 24 miesiące – 28,8% vs 16,9% – OR=1,99 (95% CI: 1,30; 3,05) , a NNTB=9 (95% CI: 6; 22);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią:
 - 12 miesięcy – 55,0% vs 43,8% – OR=1,56 (95% CI: 1,09; 2,24), a NNTB=9 (95% CI: 5; 46);
 - 24 miesiące – 31,0% vs 17,0% – OR=2,19 (95% CI: 1,42; 3,39) , a NNTB=8 (95% CI: 5; 16);
- przeżycia wolnego od progresji po kolejnej linii terapii po uprzedniej terapii pembrolizumabem:
 - Pembrolizumab w monoterapii – 9,4 msc vs 8,8 msc – HR=0,80 (95% CI: 0,66; 0,96);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 10,3 msc vs 8,9 msc – HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,80);
- czasu trwania odpowiedzi wyrażonego w odsetkach:
 - Pembrolizumab w monoterapii:
 - 12 miesięcy – 69,4% vs 16,9% – OR=11,18 (95% CI: 4,91; 25,46), a NNTB=2 (95% CI: 2; 3);
 - 24 miesiące – 51,0% vs 13,5% – OR=6,68 (95% CI: 1,28; 5,62) , a NNTB=3 (95% CI: 2; 5);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią:
 - 12 miesięcy – 33,0% vs 15,5% – OR=2,68 (95% CI: 1,28; 5,62), a NNTB=6 (95% CI: 4; 21);
 - 24 miesiące – 23,9% vs 9,5% – OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16) , a NNTB=7 (95% CI: 4; 30);
- Odpowiedzi na leczenie:
 - Odpowiedź częściowa (PR – ang. *partial response*) dla pembrolizumabu w monoterapii – 23,9% vs 9,5% – OR=2,98 (95% CI: 1,24; 7,16) , a NNTB=7 (95% CI: 4; 30);

Pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD=3,26 (95%CI: 0,06; 6,45), a NNTB=31 (95%CI: 16; 1661)). W przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) wynik był nieistotny statystycznie.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- Przeżycia wolnego od progresji – zarówno dla monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią;
- Przeżycia całkowitego wyrażonego w odsetkach dla pembrolizumabu w monoterapii i 12 miesięcznego okresu obserwacji;
- Odpowiedzi na leczenie:
 - ORR dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią;
 - CR dla pembrolizumabu w monoterapii;
 - PR dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią;
 - SD zarówno dla monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią;
 - PD dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią;
- Jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla monoterapii jak i terapii skojarzonej z chemioterapią;

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-048 wykazano istotną statystycznie niższą skuteczność stosowania pembrolizumabu względem chemioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem w zakresie:

- Odpowiedzi na leczenie:
 - ORR dla pembrolizumabu w monoterapii – 19,1% vs 34,9% - OR=0,44 (95% CI: 0,29; 0,66), a NNTB=7 (95% CI: 5; 13);
 - PR dla pembrolizumabu w monoterapii – 13,6% vs 32,2% – OR=0,33 (95% CI: 0,21; 0,52) , a NNTB=6 (95% CI: 4; 9);
 - PD dla pembrolizumabu w monoterapii – 38,9% vs 12,9% – OR=4,28 (95% CI: 2,75; 6,68) , a NNTB=4 (95% CI: 4; 6);

Dla czasu czasu trwania odpowiedzi wyrażonego w miesiącach, nie przeprowadzono analizy statystycznej. Przedstawione wartości wynosiły dla:

- Pembrolizumab w monoterapii – 23,4 msc vs 4,5 msc;
- Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – 6,7 msc vs 4,3 msc.

Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie wyższość stosowania pembrolizumabu względem chemioterapii w zakresie:

- Przeżycia całkowitego:
 - Pembrolizumab w monoterapii – HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,79);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,70);
- Przeżycia wolnego od progresji:
 - Pembrolizumab w monoterapii – HR=0,63 (95% CI: 0,47; 0,84);
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – HR=0,44 (95% CI: 0,33; 0,60);
- Odsetka obiektywnych odpowiedzi:
 - Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią – OR=2,34 (95% CI: 1,33; 4,12);

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie wykazano różnic pomiędzy stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, a chemioterapią w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi.

Pod względem wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (sumaryczny wynik dla punktów 29 i 30) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pembrolizumabem (stosowanym zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym z chemioterapią) a cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią; ze względu na brak adekwatnych danych w badaniu EXTREME, porównanie pośrednie z chemioterapią nie było możliwe.

Bezpieczeństwo

Pembrolizumab vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (porównanie bezpośrednie, badanie KEYNOTE-048)

W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie (27,7%) i niedokrwistość (20,7%); najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zmęczenie (27,7%) i niedoczynność tarczycy (18,3%).

Pembrolizumab stosowany w monoterapii wiązał się z większym ryzykiem niedoczynności tarczycy (18,3%) niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (6,3%), natomiast cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem wystąpienia 20 zdarzeń niepożądanych.

Niedokrwistość (58,3%) i nudności (51,1%) były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią i cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio 46,7% i 51,2%)

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wiązał się z większym ryzykiem niedokrwistości (58,3%), niedoczynności tarczycy (15,9%) i kaszlu (19,2%) niż cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio: 46,7%, 6,3% oraz 12,9%), podczas gdy ryzyko hipokaliemii (18,5%), hipomagnezemia (40,4%), wysypki (38,7%) i trądzikopodobnego zapalenia skóry (28,9%) było większe w przypadku cetuksymabu z chemioterapią niż w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio: 11,6%, 15,9%, 10,5% i 0,4%).

Pembrolizumab vs chemioterapia (porównanie pośrednie, badanie KEYNOTE-048 i EXTREME)

Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych, nie przeprowadzono porównania pośredniego.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- W obu badaniach nie zastosowano zaślepienia – zarówno badaczy i badanych, jak i oceny efektów;
- W przypadku niektórych wyników nie podano parametru „p-value”;
- Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego pembrolizumab z chemioterapią;
- Nie odnaleziono żadnych badań odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 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.

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . W tym celu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (20-letni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta ze względu na „znikome wydatki” ponoszone przez pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cetuksymab, karboplatyna, cisplatyna, 5-fluoroacyl)
- koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia (niwolumab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat)
- koszt testów PD-L1;
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta;
- stanu przed progresją i po progresji choroby;
- opieki paliatywnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniając powyższe założenia oszacowany przez wnioskodawcę ICUR wynosi:

- Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU:

[Redacted]

- Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU:

[Redacted]

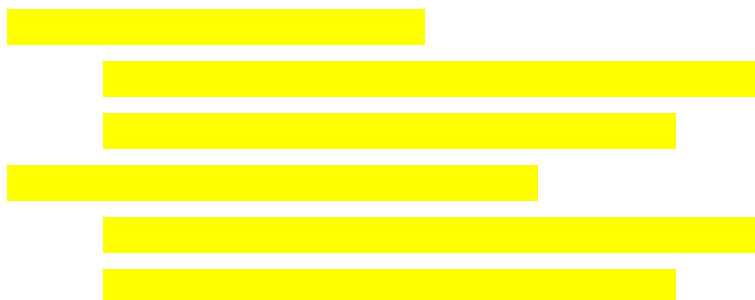
- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU:



- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU:



- Pembrolizumab vs wszystkie technologie opcjonalne



Uwzględniając powyższą wartości ICUR cena progowa wynosi:

- Monoterapia pembrolizumabem:



- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU:



[redacted] należy mieć jednak na uwadze, że została ona wyliczona na podstawie analizy klinicznej w której nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie jakości życia dla żadnego z porównań.

Zgodnie z analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi:

- Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU:



- Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU



- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU



- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Monoterapia pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Monoterapia pembrolizumabem vs platyna + 5-FU

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs cetuksymab + platyna + 5-FU

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Terapia skojarzona z pembrolizumabem vs platyna + 5-FU

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem jest braku badań i wyników, które przedstawiałyby efektywność lub bezpieczeństwo leczenia w rozróżnieniu na subpopulacje w zależności od lokalizacji nowotworu, co umożliwiłoby dokładne odwzorowanie wnioskowanych populacji (tj. jama ustna i ustna część gardła w przypadku porównania z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią oraz pozostałe lokalizacje nowotworu w przypadku porównania z samą chemioterapią). Warto odnotować, iż w dokumencie NICE TA661 (rozdział 4.9.7), ERG (*Evidence Review Group*) zwróciło uwagę, że pacjenci z lokalizacją nowotworu w jamie ustnej, i poza jamą ustną powinni być rozpatrywani oddzielnie w modelu ekonomicznym, ponieważ standard opieki dla każdej grupy jest inny (cetuksymab+PLAT+5-FU dla pacjentów z nowotworem w jamie ustnej i PLAT+5-FU dla pacjentów z pozostałych lokalizacji).

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- w przedstawionym modelu, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla pembrolizumabu jak i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Brak jest dowodów naukowych na słuszność takiego założenia;
- występuje niespójność w opisywanym przez wnioskodawcę dawkowaniu, tj. raz zapis mówi o dawkowaniu 200 mg co 3 tygodnie, innym razem o dawkowaniu 200 mg co 2 tygodnie. Ze względu na to, że dawkowanie w ChPL opisuje dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie, lub 400 mg

co 6 tyg. Założono że zapisy mówiące o 2 tygodniach, są pomyłką pisarską i chodzi o dawkowanie zgodne z ChPL, jak opisano w treści proponowanego programu lekowego.

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 2021 r., poz. 523 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 związku z brakiem wykazania wyższości technologii ocenianej nad refundowanymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu dla wskazań, dla których jako komparator przyjęto chemioterapię opartą na związkach platyny + 5-FU, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny wynosi [redacted] w przypadku monoterapii pembrolizumabem [redacted].

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.

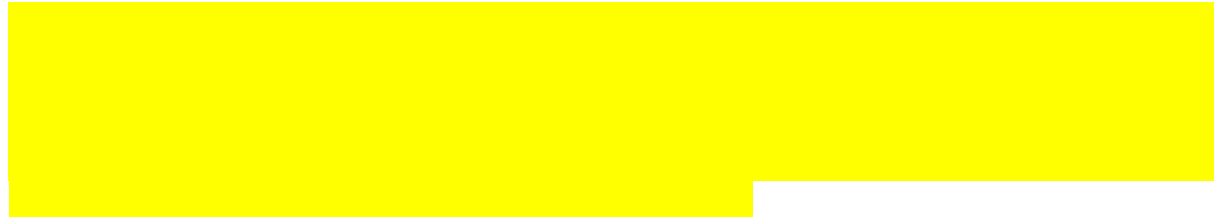
Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.



W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych stosowanych w I linii leczenia (pembrolizumab, cetuksymab, karboplatyna, cisplatyna, 5-fluoroacyl)

- koszt substancji czynnych stosowanych w II linii leczenia (niwolumab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat)
- koszt testów PD-L1;
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta;
- stanu przed progresją i po progresji choroby;
- opieki paliatywnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wnioskowaną technologię stosować będzie:

- Pembrolizumab w monoterapii:
[redacted]
[redacted]
- Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią:
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej: do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez ekspertów klinicznych, dane literaturowe. W przypadku braku danych dla populacji polskiej, dane literaturowe weryfikowano poprzez opinię ekspertów klinicznych;
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię: dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinię ekspertów klinicznych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Zgodnie ze stanowiskiem Rady warto wprowadzić zapis doprecyzowujący zasady wyboru zastosowania pembrolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia (jako alternatywy dla terapii skojarzonej - pembrolizumab z chemioterapią).

Dodatkowo Prezes Agencji podobnie jak Rada uznaje za zasadne połączenie programów lekowych odnoszących się do leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.

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.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla dazatynibu, ekulizumabu, paliwizumabu. Patent dla produktów leczniczych: Sprycel (dazatynib), Soliris (ekulizumab), Synagis (paliwizumab), wygasły [GABI 2017a, GABI 2017b] i do tej pory na liście refundacyjnej nie pojawiły się żadne odpowiedniki.

Wszystkie wyżej wymienione substancje są stosowane w programach lekowych i refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszących się do leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

Wytyczne polskie [PTOK 2013] nie odnoszą się do zastosowania immunoterapii. Wymieniają chemioterapię, leczenie chirurgicznie oraz napromienianie w leczeniu rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów. Zwracają jednak uwagę, że jedynie nielicznych chorych można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem, natomiast dla większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia, która wydłuża czas przeżycia jedynie w części przypadków. Wytyczne europejskie [ESMO 2020] oraz amerykańskie [NCCN 2021] zgodnie zalecają monoterapię pembrolizumabem lub w skojarzeniu z platyną i 5-FU, jako pierwszą linię leczenia w chorobie przerzutowej lub nawracającej/przewlekłej, której nie można poddać radioterapii lub operacji. Natomiast w przypadku pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na związkach platyny zaleca się monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 rekomendacje pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020;
- 4 rekomendacje pozytywne warunkowe:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2021 – pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020 – pembrolizumab jest zalecany jako monoterapia, zakończenie terapii pembrolizumabem po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej w przypadku progresji choroby. Agencja nie rekomenduje stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem, ze względu na wykazaną wyższą efektywność kosztową w porównaniu z monoterapią, przekraczającą próg, który agencja zwykle uznaje za dopuszczalny;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020 – Pembrolizumab został zaakceptowany przez SMC do stosowania w założonym wskazaniu pod warunkiem ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020 – pERC warunkowo rekomenduje refundację pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii przerzutowego lub nieresekcyjnego nawrotowego HNSCC w monoterapii u pacjentów, których guzy wykazują ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1 , lub w skojarzeniu z chemioterapią platyną i 5-FU niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, jeżeli będą spełnione następujące warunki:
 - poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu;
 - ocena możliwości wdrożenia ze względu na wpływ na budżet;
- 1 rekomendację negatywną:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2020.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść terapeutyczną ze stosowania leku (poprawa OS) oraz jego uwzględnienie jako kolejnej opcji leczenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieakceptowalną efektywność kosztową oraz niepewności dotyczące modelu ekonomicznego.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1610.2020.16.PBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA

Kamila Malinowska

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”
2. Raport nr OT.4231.19.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”. Analiza weryfikacyjna.