



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że instrument dzielenia ryzyka powinien być pogłębiony w taki sposób, aby osiągnąć istotne obniżenie kosztów leczenia.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: wprowadzenie zapisu doprecyzowującego zasady wyboru zastosowania pembrolizumabu w monoterapii w 1-wszej linii leczenia (jako alternatywy dla terapii skojarzonej - pembrolizumab z chemioterapią).

Rada zwraca uwagę na konieczność scalenia programów lekowych dotyczących leczenia nowotworów głowy i szyi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa, stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet).

Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, jednak z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania. Typowe raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi cechuje wzrost miejscowy, częste przerzuty do pobliskich węzłów chłonnych i względnie rzadkie przerzuty odległe. Są one umiarkowanie wrażliwe na napromienianie i chemioterapię. Cechuje je ogólnie niekorzystne rokowanie, zależne w głównej mierze od umiejscowienia i etiologii nowotworu. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów



z nowotworami wargi, jamy ustnej i gardła wynoszą około 50% (zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet), przeżycia 1-roczone około 70%.

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. Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartej na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 . Jest również wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej u pacjentów, u których progresja nowotworu nastąpiła w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Dowody naukowe

Dowody naukowe wskazują na poprawę przeżycia całkowitego w grupie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu do cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Także w przypadku porównania obejmującego pacjentów leczonych skojarzeniem pembrolizumabu i chemioterapii, odnotowano istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią o 35% względem cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią. Wyniki niektórych badań wskazują także na poprawę przeżycia bez progresji w grupach otrzymujących pembrolizumab.

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.

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.

Problem ekonomiczny

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że stosowanie pembrolizumabu zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej jest [redacted] od leczenia cetuksymabem z chemioterapią lub samą chemioterapią [redacted]. Wartości obliczonych ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, tj. 155 514 zł/QALY [redacted].

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (2 bezwarunkowe: HAS 2020 i G-BA 2020 oraz 4 warunkowe: NCPE 2021, NICE 2020, SMC 2020 i CADTH 2020) i 1 rekomendację negatywną (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.

Główne argumenty decyzji

Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. [redacted] uzasadnia dalsze pogłębienie RSS.

Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę na to, że proponowana nazwa programu lekowego leczenia pembrolizumabem jest tożsama z nazwą programu lekowego B.52. - „Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.19.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi«, data ukończenia: 11 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.