

Rekomendacja nr 38/2022

z dnia 29 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, pod warunkiem [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca wykazano przewagę PEM względem PLC w zakresie OS (mediana odpowiednio 12,4 m-ca vs 9,8 m-ca, dla populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oraz 13,9 m-ca vs 8,8 m-ca, w przypadku subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10).

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS ≥ 10 .

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie pembrolizumabu z CHT w miejsce CHT [REDACTED]

[REDACTED]. Patrząc na wyniki analizy probabilistycznej, wskazać należy, że wraz z obniżeniem ceny wzrasta prawdopodobieństwo uzyskania opłacalności. [REDACTED]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Keytruda, w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje [REDACTED]

Niepewność powyższych wyników jest związana ze sposobem określenia wielkości populacji, która docelowo może być wyższa niż oszacowana.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet, uzasadnione jest oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1143.0, Pembrolizumab).

Problem zdrowotny

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC/OSCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych, które wyścielają przełyk. Do czynników ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku zalicza się: picie alkoholu, palenie tytoniu, spożywanie gorących posiłków oraz niski status społeczno-ekonomiczny.

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny — rak płaskonabłonkowy, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku. Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku.

Chorują przeważnie mężczyźni (~80%), niemal wyłącznie po 40. r.ż. Zazwyczaj choroba przez długi czas przebiega bezobjawowo, a dolegliwości pojawiają się późno, dopiero gdy dochodzi do istotnego zwężenia lub usztywnienia przełyku, utrudniającego połykanie pokarmów stałych, później płynnych. Najczęściej występują dysfagia (ok 75%), utrata masy ciała (ok 60%) i odynofagia (ok 20%), rzadziej duszność, kaszel, chrypka i ból zamostkowy. W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana w stadium zaawansowanym, dlatego czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy, a średni odsetek 5-letnich przeżyć – 5–10%.

W oparciu o dane KRN z 2019 roku, liczba nowo zdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik zapadalności wyniósł odpowiednio: 3,5/100 000 u mężczyzn oraz 0,8/100 000 u kobiet. Z kolei liczba zgonów z powodu raka przełyku (ICD-10: C15) wyniosła łącznie: 1 645 (w tym: 1 311 zgony wśród mężczyzn i 334 zgony wśród kobiet). Natomiast standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł odpowiednio: 3,9/100 000 (mężczyźni) oraz 0,7/100 000 (kobiety).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracyl, kapecytabina) lub paklitakselu:

- cisplatyna + 5-fluorouracyl (5-FU);

- paklitaksel + karboplatyna;
- oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX);
- oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, ang. *programmed cell death-1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest lekiem stosowanym w leczeniu: czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), raka nerwowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (HNSCC), raka urotelialnego, raka jelita grubego, potrójnie ujemnego raka piersi, raka endometrium, raka przełyku i raka połączenia żołądkowo-przełykowego.

Oceniane wskazanie dotyczy leczenia chorych z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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 analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne:

- KEYNOTE 590 — wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) względem placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT), w populacji 749 dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem lub płaskonabłonkowym rakiem przełyku lub zaawansowanym/przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego typu 1 (EGJ).

Uwzględniono ponadto dwa przeglądy systematyczne: Jin 2021, da Silva 2021 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku i rakiem żołądkowo-przełykowym.

Ocenę wiarygodności głównego badania KEYNOTE 590 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W każdej z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Przeglądy systematyczne i charakteryzowały się natomiast wysoką (de Silva 2021) i umiarkowaną (Jin 2021) jakością wg skali AMSTAR 2.

Pierwszorządowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu KEYNOTE 590 były: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Skuteczność

PEM+ChT vs PLC+ChT (KEYNOTE 590)

OS

Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) statystycznie istotnie (IS) wydłużyła medianę przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem przełyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii.

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca (IQR 19,6–27,1) wykazano IS dłuższą medianę przeżycia pacjentów w grupie PEM+ChT względem PLC+ChT, odpowiednio:

- 12,4 m-ca vs 9,8 m-ca, HR = 0,73 (95%CI: 0,62; 0,86) w populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu,
- 13,9 m-ca vs 8,8 m-ca, HR = 0,57 (95%CI: 0,43; 0,75) w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

PFS

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca (IQR 19,6–27,1) wykazano IS dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów w grupie PEM+ChT względem PLC+ChT, odpowiednio:

- 6,3 m-ca vs 5,8 m-ca, HR= 0,65 (95%CI: 0,55; 0,76) w populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu,
- 7,3 m-ca vs 5,4 m-ca, HR = 0,53 (95%CI: 0,40; 0,69) w subpopulacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Odpowiedź na leczenie

Zaobserwowano IS wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie PEM+ChT w porównaniu z PLC+ChT (wszyscy pacjenci: 45% vs 29%, $p < 0,0001$, subpopulacja z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : 51% vs 28%, $p < 0,0001$).

Jakość życia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM i CHT w zakresie jakości życia. (zmiany wartości uzyskanej w kwestionariuszach: EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18).

Bezpieczeństwo

PEM+ChT vs PLC+ChT (KEYNOTE 590)

Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły u 8% (grupa PEM) i 10% (grupa PLC) pacjentów w obu ramionach badania.

W obu grupach prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, z czego u 2/3 pacjentów występowały nudności.

W grupie przyjmującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią u jednej czwartej pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane o szczególnej uwadze (w grupie komparatora – u 12% pacjentów), z czego najczęściej odnotowano niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc i nadczynność tarczycy.

ChPL Keytruda

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość (52%), nudności (52%), zmęczenie (37%), zaparcia (34%), neutropenia (33%), biegunka (32%), zmniejszenie łaknienia (30%) i wymioty (28%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że powyższe wyniki dotyczą porównania tylko z jednym schematem chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

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 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (25 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią, porównano z chemioterapią stosowaną samodzielnie (wyniki dla schematu PEM + cisplatyna + 5-fluorouracyl (5-FU)).

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty badań diagnostycznych (test PD-L1) i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;

- koszty opieki paliatywnej.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[Redacted content]

Ograniczenia

Część danych wejściowych do analizy zostało ustalone na podstawie opinii jednego eksperta (wielkość udziałów w rynku, schematy leczenia stosowane w populacji docelowej).

Ponadto brak jest danych dotyczących skuteczności innych schematów chemioterapii poza PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU ocenianych w badaniu KEYNOTE-590, parametryzacji modelu dokonano wyłącznie w zakresie kosztów terapii.

Obliczenia własne Agencji

Przedstawiono porównanie uwzględniające koszty 3-tygodniowej terapii innymi schematami chemioterapii, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

[Redacted content]

Należy podkreślić, że dane NFZ wskazują na ich niski udział w populacji docelowej względem schematów uwzględnionych w analizie podstawowej.

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 2022 r., poz. 463 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 faktem, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, tj. cisplatyną + 5-FU, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet jest związane z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń oparto na danych przekazanych przez jednego eksperta klinicznego. Oszacowania populacji w jednej z opinii eksperckich przekazanych AOTMiT częściowo różnią się względem oszacowań wnioskodawcy.

Obliczenia własne Agencji

Oszacowania własne uwzględniały alternatywne wartości liczebności populacji docelowej zgodne z otrzymaną opinią ekspercką (984 pacjentów rocznie) i założenia wnioskodawcy dotyczące udziałów w rynku pembrolizumabu (I rok: 40%, II rok: 60%). Wykazano [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie wprowadzenia zapisów o wcześniejszym nieskutecznym zastosowaniu immunoterapii, jako kryterium uniemożliwiającego włączenie do programu.

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2015);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018);
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2016);
- Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours (BGGT 2021);

Pembrolizumab jest zalecany przez amerykańskie wytyczne NCCN 2.2022 oraz brazylijskie BGGT 2021.

Wśród preferowanych schematów zalecanych przez NCCN w nowotworach z brakiem nadeksprepsji HER2 wymieniono następujące schematy z pembrolizumabem:

- fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 2A dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 ; kategoria 2B dla pacjentów z PD L1 CPS < 10);
- fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab u pacjentów z gruczolakorakiem lub rakiem płaskonabłonkowym (kategoria 1 dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 ; kategoria 2B dla pacjentów z PD L1 CPS < 10).

Wytyczne BGGT 2021 u pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku i PD-L1 CPS ≥ 10 jako pierwszą linię leczenia zalecają chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem.

W pozostałych odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do pembrolizumabu, co prawdopodobnie wynika z jego niedawnej rejestracji w leczeniu raka przełyku (FDA – marzec 2021, EMA – sierpień 2021).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo – kanadyjską CADTH 2021 oraz brytyjską NICE 2021, francuską rekomendację HAS 2021 pozytywną dla zawężonego wskazania względem zarejestrowanego i jedną rekomendację negatywną – australijską PBAC 2021. Odnaleziono również opinię niemieckiej agencji IQWiG 2022, według której dowody kliniczne wskazują na dużą dodatkową

