



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 roku

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę.*

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu [redacted]. W związku ze zwiększonym ogólnym wolumenem sprzedaży, cena pembrolizumabu w pozostałych programach lekowych powinna być obniżona do poziomu wskazanego powyżej.*

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:*

- 1. Do programu winni być włączani pacjenci, którzy wcześniej nie przeszli immunoterapii w tym wskazaniu.*
- 2. W przypadku progresji choroby, należy zakończyć leczenie pembrolizumabem, bez konieczności wykonywania kolejnego badania obrazowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ . Wskazanie wnioskowane natomiast zostało zawężone względem wskazania zarejestrowanego do populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I*



wg klasyfikacji Siewerta u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

W oparciu o dane KRN opracowane dla 2019 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka przełyku (ICD-10: C15) w Polsce wyniosła łącznie 1 470 (tj. 1 139 zachorowań wśród mężczyzn oraz 331 nowych zachorowań wśród kobiet). Gruczolakorak przełyku stanowi w polskiej populacji ok. 10% nowotworów przełyku (<http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2/>).

Obecnie chorzy z rozpoznaniem jw. są poddani leczeniu w kilku schematach chemioterapii.

#### Dowody naukowe

W badaniu RCT KEYNOTE-590 (jedyne dostępne) porównującym pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+ChT) z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (PLC+ChT) zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia pacjentów w grupie PEM+ChT dla następujących podgrup pacjentów: pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ESCC) i PD-L1 CPS  $\geq 10$ , pacjenci z ESCC, pacjenci z ESCC CPS  $\geq 10$ , pacjenci z PD-L1 CPS  $< 10$ , pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym, wszyscy pacjenci, pacjenci rasy azjatyckiej, pacjenci w wieku  $< 65$  lat, pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat, pacjenci płci żeńskiej, pacjenci płci męskiej, pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0, pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1, pacjenci z PD-L1 CPS  $\geq 10$ . W podobnych podgrupach zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w grupie PEM+ChT oraz statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie.

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

Wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Wg wytycznych pembrolizumab jest zalecany przez amerykańskie wytyczne NCCN 2.2022 oraz brazylijskie BGGT 2021. 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).

#### Problem ekonomiczny



Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w miejsce cisplatyny z 5-FU [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania PEM + cisplatyna + 5-FU vs cisplatyna + 5-FU wyniósł [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną w perspektywie płatnika publicznego. Prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności wyniósł od ok. [REDACTED]

Lek Keytruda jest finansowany [REDACTED]

#### Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-FU w miejsce obecnych schematów chemioterapii [REDACTED]

#### Uwagi Rady:

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej obecnie cenie jest zbyt wysoki i niepewny.

*Ze względu na interes publiczny, zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, określenie czasu leczenia pacjenta oraz kryteria wyłączenia pacjenta nie mogą być utajnione i tym samym nie mogą podlegać wyłączeniu.*

**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 2022 r., poz. 463), 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.7.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)«”. Data ukończenia: 13.04.2022 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.