



Rekomendacja nr 20/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, GTIN: 05901549325126

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab; PEM) nie jest finansowany w programie lekowym (PL) B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki” natomiast jest dostępny w ramach innych PL w tym m.in.: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Ponadto nie zakończyły się jeszcze postępowania dla kolejnych jednostkach chorobowych np. rak piersi.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) porównujące stosowanie PEM względem placebo (PLC) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym po zabiegu nefrektomii (badanie KEYNOTE-564).

Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-564 wykazano istotnie statystyczną przewagę PEM vs PLC dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival; DFS) [w populacji ogólnej w 24 i 30 mies. HR wyniósł odpowiednio 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87) i 0,63 (95% CI: 0,50; 0,80), mediana DFS nie została osiągnięta w żadnej z grup; w subpopulacjach: z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 ≥ 1 w 24. i 30. mies., ze statusem przerzutów M0 i M1 NED w 24. mies., po całkowitej nefrektomii w 24. i 30. mies., z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu, z ryzykiem nawrotu M1 NED. W subpopulacjach medianę DFS osiągnięto jedynie dla wysokiego ryzyka nawrotu (22,4 mies. PEM vs 11,4 mies. PLC)]. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEM vs PLC nie odnotowano dla DFS w przypadku subpopulacji: po częściowej nefrektomii, z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 < 1 , z wysokim ryzykiem nawrotu, a także dla drugorzędowego punktu końcowego przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i jakości życia badanej za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30.

Podkreślenia wymaga, iż mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup, przy czym należy wskazać niedojrzałość danych OS w momencie analizy wyników.

W analizie bezpieczeństwa, u większości pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane (96,3% w grupie PEM, 91,1% w grupie PLC). PEM wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-5., przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych. Do zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, dla których została odnotowana istotność statystyczna (większe ryzyko wystąpienia w grupie PEM) należały: świąd, wysypka, nudności, kaszel oraz niedoczynność lub nadczynność tarczycy. W analizie stwierdzono także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie stosującej PEM vs PLC.

Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu oraz, niedojrzałość wyników tego badania, które nie zostało jeszcze zakończone (nie są rekrutowani nowi pacjenci, jednak nadal trwa obserwacja po terapii). Ograniczeniem analizy jest także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w obu perspektywach (NFZ i wspólnej) stosowanie PEM vs PLC jest [redacted], a oszacowany ICUR [redacted]. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS, a także brakiem danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem nerki (ang. renal cell carcinoma, RCC).

W związku z ograniczeniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy Agencja zaproponowała dla analizy wrażliwości dwa dodatkowe scenariusze uwzględniające zanikanie efektu PEM. W okresie od 7 do 10 lat oszacowany ICUR w wariacie [redacted] a dla okresu od 2 do 4 lat [redacted].

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [redacted] płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji [redacted].

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata), wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w ocenianym przypadku.

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz refundacyjne wskazują PEM jako opcję terapeutyczną zalecaną w leczeniu adjuwantowym raka nerki po częściowej lub całkowitej nefrektomii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. W rekomendacjach refundacyjnych zwracano uwagę na wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu PEM w porównaniu do PLC, a warunki w rekomendacjach pozytywnych warunkowo wskazywały m.in. na warunki finansowe [wypełnienie przez firmę umowy handlowej (NICE 2022), obniżenie ceny leku (CADTH 2022)].

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także mając na uwadze fakt, iż populacja z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotychczasowym postępowaniem jest obserwacja), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją pod warunkiem [REDAKTOWANE]

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, GTIN: 05901549325126, proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej (1143.0 Pembrolizumab). [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rak nerki, czyli rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma; ICD-10: C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki; jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2019 roku liczba zgonów spowodowana RCC wyniosła łącznie 2 451 przypadków (1 504 zgony wśród mężczyzn oraz 947 zgonów wśród kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności ASW wyniósł kolejno 4,2/100 000 wśród mężczyzn oraz 1,7/100 000 mieszkańców wśród kobiet. Z kolei standaryzowany współczynnik zapadalności ESP 2013 wyniósł kolejno 10,5/100 000 wśród mężczyzn oraz 4,5/100 000 mieszkańców wśród kobiet.

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że w latach 2015-2022 odnotowano odpowiednio: 40 090, 41 075, 42 134, 43 433, 45 424, 42 898, 44 307 oraz 34 067 pacjentów ≥ 18 r.ż. z rakiem nerki (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C64.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki: anatomiczne, histologiczne, kliniczne oraz molekularne.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca wskazał, że według zebranych wytycznych, obecnie podstawą adjuwantowego leczenia jest leczenie objawowe w związku z tym jako komparator dla pembrolizumabu (PEM) uznał placebo (PLC).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab (PEM) to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

W przypadku RCC zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) pembrolizumab (PEM) w:

- skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
- skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
- monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.

Wnioskowany PL odnosi się do trzeciego z ww. wskazań rejestracyjnych i jest z nim zgodne.

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 badanie pierwotne:

- KEYNOTE-564 (Powles 2022, abstrakt Choueiri 2022, Choueiri 2021, abstrakt Choueiri 2021 PRO) – międzynarodowe (21 krajów), wieloośrodkowe (251 ośrodków) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione dotyczące zastosowania PEM w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym po zabiegu nefrektomii, w porównaniu do PLC. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival; DFS). Liczba pacjentów ogółem N=994 (PEM n=496; PLC n=498). Do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę (mediana dawek :17 (IQR 0-17) w obu grupach) PEM lub PLC (odpowiednio 488 i 496 pacjentów). Okres obserwacji: 24 mies., 30 mies.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badania KEYNOTE-564 zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook i w każdej z domen określił ryzyko błędu systematycznego jako niskie.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił jedno opracowanie wtórne – przegląd systematyczny Laukhtina 2022, które omówiono w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie PEM vs PLC (KEYNOTE-564)

Istotność statystyczną (IS) na korzyść PEM vs PLC uzyskano dla przeżycia wolnego od choroby (DFS):

- w populacji ogólnej w 24 mies. HR=0,68 (95% CI: 0,53; 0,87); w 30 mies. HR=0,63 (95% CI: 0,50; 0,80). Mediana DFS nie została osiągnięta w żadnej z grup.
- w subpopulacjach:
 - z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 ≥ 1 w 24. mies. HR=0,67 (95% CI 0,51; 0,88) i 30. mies. HR=0,63 (95% CI 0,49; 0,82);
 - ze statusem przerzutów: M0 w 24. mies. HR=0,74 (95% CI 0,57; 0,96); M1 NED w 24. mies. HR=0,29 (95% CI 0,12; 0,69);

- po całkowitej nefrektomii w 24. mies. HR=0,72 (95% CI 0,56; 0,93) i 30. mies. HR=0,66 (95% CI 0,52; 0,85);
- z pośrednio-wysokim ryzykiem nawrotu w 30 mies. HR=0,68 (95% CI 0,52; 0,89);
- z ryzykiem nawrotu M1 NED w 30 mies. HR=0,28 (95% CI 0,12; 0,66).

Medianę DFS osiągnięto jedynie dla subpopulacji z wysokim ryzykiem nawrotu [PEM 22,4 mies. (95% CI: 11,1; nie wyznaczono) vs PLC 11,4 mies. (95% CI: 2,9; nie wyznaczono)].

IS różnic pomiędzy PEM vs PLC nie odnotowano dla DFS w przypadku subpopulacji: po częściowej nefrektomii, z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 <1, z wysokim ryzykiem nawrotu, a także dla drugorzędowego punktu końcowego przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian w stosunku do wyników początkowych w jakości życia mierzonej skalami EORTC-QLQ-C30 i FKSI-DRS.

Oszacowane odsetki przeżycia całkowitego dla 30 mies. wyniosły 95,7% w grupie PEM i 91,4% w grupie PLC. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30 mies. oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 48% (HR=0,52; 95%CI: 0,31; 0,86, p=0,0048). Jednocześnie uzyskany wyniki nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (nie przekroczono wcześniej zdefiniowanej wartości p < 0,000095 dla istotności statystycznej). Do momentu drugiego odcięcia danych (14.06.2021 r., mediana obserwacji 30 miesięcy) odnotowano 23/496 zgonu (5%) w grupie pacjentów stosujących PEM oraz 43/498 zgonu (9%) w grupie pacjentów stosujących PLC. Ustalono, że do ostatecznej analizy przeżycia potrzebne jest 200 zdarzeń (w momencie ostatniego odcięcia danych odnotowano 66 zgonów).

Bezpieczeństwo

Porównanie PEM vs PLC (KEYNOTE-564)

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) były rejestrowane od randomizacji do 30 dni po zakończeniu terapii, z wyjątkiem poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse event, SEA), które rejestrowano do 90 dni po zakończeniu terapii.

Odnotowano, że IS różnice występują częściej w grupie PEM vs PLC dla:

- AEs o dowolnym stopniu nasilenia - PEM 96,3% (470/488) vs PLC 91,1% (452/496); OR=2,54 (95% CI: 1,45; 4,46), p=0,0012; RD=5,18 (95% CI: 2,17; 8,19), p=0,0007; NNH=19,30 (95% CI: 12,21; 46,02);
- AEs w stopniu 3.-5 - PEM 32,4% (158/488) vs PLC 17,7% (88/496); OR=2,22 (95% CI: 1,65; 2,99), p<0,0001, RD=14,64 (95% CI: 9,29; 19,98), p<0,0001; NNH=6,83 (95% CI: 5,01; 10,76);
- Przerwanie leczenia z powodu AEs - PEM 20,7% (101/488) vs PLC 2% (10/496); OR=12,68 (95% CI: 6,53; 24,62), <0,0001; RD=18,68 (95% CI: 14,88; 22,48), p<0,0001; NNH=5,35 (95% CI: 4,45; 6,72);
- SEA - PEM 20,5% (100/488) vs PLC 11,3% (56/496); OR=2,03 (95% CI: 1,42; 2,89), p=0,0001; RD=9,20 (95% CI: 4,66; 13,74), p=0,0001; NNH=10,87 (95% CI: 7,28; 21,44);
- Przerwanie leczenia z powodu SEA - PEM 10% (49/488) vs PLC 1% (5/496); OR=10,96 (95% CI: 4,33; 27,76), p<0,0001; RD=9,03 (95% CI: 6,23; 11,84), p<0,0001; NNH=11,07 (95% CI: 8,45; 16,06).

Ponadto odnotowano 2 zgony związane z AEs w grupie PEM oraz 1 w grupie PLC.

Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny IS różnice występujące częściej w grupie PEM vs PLC raportowano dla: świądu, wysypki, nudności, kaszlu oraz niedoczynności lub nadczynności tarczycy. Różnic IS nie stwierdzono w częstości występowania: zmęczenia, biegunki, bólu stawów, bólu głowy, astenii, bólu pleców oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi.

Dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stwierdzono IS większe w grupie PEM vs PLC ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia związanych z leczeniem, zdarzeń

niepożądanych w stopniu 3.-5. związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia o podłożu immunologicznym.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) w przypadku PEM stosowanego w monoterapii obejmują:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka;

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) a także w bazie EudraVigilance.

W EudraVigilance (stan na dzień 18.02.2022) dla produktu Keytruda odnotowano ogółem 22 738 doniesień o zdarzeniach niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu oddechowego, choroby klatki piersiowej i śródpiersia, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat.

Pozostałe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy klinicznej jest niedojrzałość wyników badania KEYNOTE-564, które nie zostało zakończone (nie są rekrutowani nowi pacjenci, nadal trwa obserwacja po terapii). Ponadto na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu. Powyższe ogranicza możliwość pełnego wnioskowania na temat skuteczności PEM w ocenianej populacji. Ponadto ograniczenie analizy stanowi brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii (rejestracja: EMA styczeń 2022 r., FDA grudzień 2021 r.).

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

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 175 926 PLN (3 x 58 642 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.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Keytruda (pembrolizumab; PEM) w leczeniu uzupełniającym raka nerki u dorosłych pacjentów po nefrektomii z rakiem nerkowokomórkowym z komponentą jasnokomórkową, w ramach programu lekowego została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Przedstawiono także wyniki analizy kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: PLC (PLC w połączeniu ze standardową opieką medyczną);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) jest tożsama;
- horyzont czasowy: dożywotni (41,1 lat);
- uwzględnione koszty: interwencji i komparatorów, leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi, podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia paliatywnego;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM vs PLC jest [redacted] Dla porównania PEM vs PLC w wariancie:

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- deterministyczną analizę wrażliwości. Wyniki analiz jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej [redacted] W analizie:
 - scenariuszowej [dwa scenariusze: założenie o braku dyskontowania (scenariusz A) oraz przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego (scenariusz B)] [redacted]

- jednokierunkowej

- probabilistyczną analizą wrażliwości, zgodnie z którą

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność związana długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS. Kolejne ograniczenia obejmują m.in. brak danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z RCC oraz brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia ponoszonych w ramach proponowano PL.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

Agencji przeprowadziła dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości uwzględniając zanikanie efektu PEM (ang. treatment effect waning) w okresach:

- od 7 do 10 lat –

- od 2 do 4 lat –

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. 2555 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.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab; PEM) w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym po zabiegu nefrektomii) dorosłych pacjentów w ramach nowego PL „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) są tożsame;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: leków, podania leków, leczenia kolejną linią terapeutyczną;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab; PEM), spowoduje [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w której przedstawił warianty minimalny i maksymalny oszacowań wydatków inkrementalnych uwzględniających minimalną i maksymalną liczebność populacji. Wyniki analizy wrażliwości wykazały, dla wariantu:

- minimalnego oszacowane koszty inkrementalne dla PEM wyniosły [REDACTED]
- maksymalnego oszacowane koszty inkrementalne dla PEM wyniosły [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że wybór 2-letniego horyzontu czasowego wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w analizowanym przypadku, gdyż na chwilę obecną nie ma alternatywnego aktywnego leczenia pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, a co za tym idzie PEM będzie pierwszą aktywną terapią.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Eksperci kliniczni, przekazali następujące uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

- przy kwalifikacji do leczenia dodanie badania ekspresji PD-L1, a do kryteriów kwalifikacji kryterium ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$;
- wskazano na brak uzasadnienia dla wykonywania badań przed każdym podaniem leku, czyli co 3 albo co 6 tygodni, ponieważ występowanie działań niepożądanych nie zależy od sposobu dawkowania. W związku z tym ekspert zaproponował zapis: „*Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni*”. Wprowadzeni zmiany spowoduje konieczność usunięcia punkt 11 (o badaniach czynności tarczycy), a punkt 12 (o EKG) stanie się punktem 11.
- zmianę o charakterze językowym „z komponentą” na „z komponentem”.

Ponadto w ocenie Agencji należałoby doprecyzować zapis dotyczący kryteriów kwalifikacji do PL, punkt 2, lit. a, pierwszy myślnik, o zapis: *bez zajęcia węzłów chłonnych (NO) lub przerzutów odległych (MO)*. Powyższe jest zgodne z kryteriami włączenia do badania KEYNOTE-564 oraz spójne z pozostałymi zapisami proponowanego PL.

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 ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- National Cancer Institute (NCI 2022);

- European Association of Urology (EAU 2021).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują PEM jako opcję terapeutyczną zalecaną w leczeniu adjuwantowym raka nerki po częściowej lub całkowitej nefrektomii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Amerykańskie wytyczne NCCN 2023 i NCI 2022 wskazują również na możliwość zastosowania sunitynibu [niski poziom rekomendacji], który nie ma rejestracji EMA w tym wskazaniu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne w tym: 1 pozytywną [Scottish Medicines Consortium (SMC 2022; Szkocja)] oraz 2 pozytywne warunkowo [National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada)].

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wydłużenie czasu do nawrotu choroby po zastosowaniu PEM w porównaniu do PLC. W rekomendacji CADTH 2022 jako warunek wskazano, że Keytruda powinna być refundowana tylko wtedy, gdy została przepisana przez lekarza doświadczonego w leczeniu RCC, w specjalistycznych klinikach oraz pod warunkiem obniżenia ceny leku. Leku Keytruda nie należy stosować w skojarzeniu z innymi terapiami uzupełniającymi. NICE 2022 jako warunek podał wypełnienia przez firmę umowy handlowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab; PEM), jest finansowany w krajach UE i EFTA

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.11.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.914.2022.28.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”
2. Raport nr OT.4231.62.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, data ukończenia: 9 luty 2023 r.