



Rekomendacja nr 67/2024

z dnia 11 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Keytruda (pembrolizumab)

**w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka
endometrium (ICD-10: C54)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy poszerzenia dostępności pembrolizumabu o populację chorych na raka endometrium. Aktualnie w programie lekowym B.148 pacjenci otrzymują leczenie dostarlimabem.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono analizę MAIC. Uwzględniono wyniki dwóch pierwotnych badań II fazy KEYNOTE-158 i Bellone 2022, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Dla dostarlimabu wykorzystano wyniki jednoramiennego badania GARNET.

Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwu terapii.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z komparatorem. Wyniki porównania pośredniego cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.

Rekomendacje Agencji HTA są niejednoznaczne. Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne. Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda. Natomiast negatywnie zaopiniowano refundację leku Keytruda ze względu na brak dodatkowej korzyści z jego stosowania.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy koszt stosowania pembrolizumabu w porównaniu do terapii dostarlimabu jest [redacted] w wariancie z RSS i [redacted] w wariancie bez RSS. Obliczenia uwzględniające RSS dla dostarlimabu wskazują jednak na [redacted] koszt leczenia pembrolizumabem, [redacted]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu RSS spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji. Oszacowania Agencji uwzględniające rzeczywistą cenę komparatora wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków budżetu płatnika rządu ok. [REDAKTOWANE] zł w kolejnych latach analizy. Wnioskowanie obarczone jest niepewnością dotyczącą liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią związaną z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej.

Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny uznaje za zasadną możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez [REDAKTOWANE] lub zaproponowania dodatkowego mechanizmu na zasadzie [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego

- Keytruda, Pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, CZN: [REDAKTOWANE]

w programie lekowym B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)“.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki):

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący).

Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy. Częste objawy, początkowo niewielkie, z tendencją do nasilania się, to: nietypowe plamienia lub upławy, ból lub trudności podczas oddawania moczu, ból podczas współżycia płciowego, ból w podbrzuszu.

U zdecydowanej większości pacjentek choroba rozpoznawana jest we wczesnym stadium, dla którego 5-letnie przeżycie ogólne szacuje się na 81%. Jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IVB.

Rokowanie w przypadku raka endometrium MSI-H (ang. *microsatellite instability high*) /dMMR (ang. *mismatch repair deficient*) określa się zwykle jako pośrednie na tle innych podtypów molekularnych tego nowotworu, pomiędzy nowotworami POLE mut (rokowanie korzystne) i nowotworami p53abn (rokowanie niekorzystne).

Zgodnie z danymi NFZ w 2023 r. liczba pacjentów (unikalne identyfikatory) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 46 476, w tym co najmniej jedną chemioterapię otrzymało 3 091 pacjentek, a badania genetyczne przeprowadzono u 712 pacjentek.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla pembrolizumabu wskazał dostarlimab.

Biorąc pod uwagę aktualną dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne kliniczne wskazaną technologię alternatywną można uznać za zasadną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany m.in. w leczeniu nowotworów 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*) oraz raka endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*).

Wskazanie wnioskowane 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 przeglądu włączono:

- KEYNOTE-158 – wieloośrodkowe badanie II fazy, prospektywne, wielokohortowe typu koszykowego (ang. *basket trial*), bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia, oceniające stosowanie pembrolizumabu (PEMBRO) w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, guzami litymi. Pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły być kwalifikowane, jako podgrupa, do kohort: D (EC, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego), kohorty K (guzy lite w różnych lokalizacjach, MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego) i kohorty L (guzy lite w różnych lokalizacjach MSI-H/dMMR u chorych pochodzenia chińskiego). W analizowanych kohortach pembrolizumab w dawce 200 mg, podawano co 3 tygodnie (q3w), w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. Najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła 54,5 miesiąca (IQR 14,7; 71,4) w połączonych podgrupach pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K;
- Bellone 2022 - dwukohortowe badanie II fazy oceniające PEMBRO w populacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, po wcześniejszym leczeniu standardowym. W badaniu pembrolizumab w dawce 200 mg, podawano co 3 tygodnie (q3w), w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. Mediana okresu obserwacji wynosiła 25,8 miesiąca (3,6-48,1);
- GARNET - wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu (DOS) w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi o różnych lokalizacjach, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 27,6 miesięcy.

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE została oceniona na:

- KEYNOTE-158 - 7/8 pkt;
- Bellone 2022 – 6/8 pkt;
- GARNET – 8/8 pkt.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC.

Skuteczność

Pembrolizumab vs. dostarlimab – porównanie pośrednie

Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Według najnowszych dostępnych danych z badań KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, dla PEMBRO i DOS wynoszą odpowiednio: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) nie wykazała IS różnicy uzyskania ORR u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

Bezpieczeństwo

Pembrolizumab vs. dostarlimab – zestawienie wyników

Odsetek pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) wynosił:

- ≥ 1 TRAE ogółem: PEMBRO 76% vs DOS 71%;
- ≥ 1 TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia: PEMBRO 14% vs DOS 18%;
- ≥ 1 TRAE prowadzące do przerwania leczenia: PEMBRO 8,5% vs DOS 8,5%.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Keytruda

Zgodnie z ChPL Keytruda u pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

U pacjentów zgłaszano również występowanie zapalenia płuc, jelita grubego, wątroby, nerek.

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy

typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy. W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków) zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem były następujące działania niepożądane: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, wysypka, świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Keytruda. W bazie VigiAccess najczęściej raportowano działania z kategorii: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBRO, związanych z toksycznością oczu (w tym utratą wzroku, odwarstwieniem siatkówki), z zespołem burzy cytokinowej, z gruźlicą, ze sklerodermą, z twardniejącym zapaleniem dróg żółciowych, z martwiczym zapaleniem powięzi, z zespołem rozpadu guza, z rogowiakiem kolczystokomórkowym.

Po zastosowaniu PEMBRO zareportowano 42 593 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano wystąpienie progresji nowotworu złośliwego (14,6%), zgonu (7,2%) oraz stosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,6%).

Ograniczenia analizy

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań RCT porównujących bezpośrednio pembrolizumab z przyjętym komparatorem.

Przedstawiono wyniki porównania pośredniego (MAIC), którego ograniczeniem jest ryzyko niezidentyfikowania i nieuwzględnienia wszystkich czynników mających wpływ na wyniki, co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460 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.

Ocenę efektywności kosztowej przeprowadzono z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty porównywanych interwencji (pembrolizumab, dostarlimab), koszty podania leków, koszty identyfikacji MSI-H/dMMR oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu (PEMBRO):

- jest [redacted] od terapii dostarlimabem z uwzględnieniem RSS. Różnica kosztów wyniosła [redacted]. Koszt terapii PEMBRO wynosi [redacted].
- jest [redacted] od terapii dostarlimabem bez uwzględnienia RSS. Różnica kosztów wyniosła [redacted]. Koszt terapii PEMBRO wynosi [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy. Niemniej, największy wpływ na wyniki miało przyjęcie założenia dotyczącego nieuwzględnienia krzywej czasu leczenia. Mając na względzie dostępne dane, nie było to założenie mogące realnie zmniejszać niepewność wnioskowania.

Ograniczenia analizy

Na ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej.

Obliczenia Agencji

Uwzględniając informacje o zawartych RSS dla leku Jemperli (DOS) stosowanie PEMBRO jest [redacted] od terapii dostarlimabem:

- [redacted] z uwzględnieniem RSS - różnica kosztów wyniosła [redacted].
- bez uwzględnienia RSS - różnica kosztów wyniosła [redacted].

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 2024 r. poz. 930 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.

Z uwagi na brak przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ocenianej technologii względem komparatorów zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z obliczeniami Agencji, po zaktualizowaniu kosztów komparatorów wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania

refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (dostarlimab) wynosi ██████ zł.

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 finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na ██████ pacjentów w I. oraz ██████ pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Keytruda spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji:

- ██████ wydatków o ██████ z uwzględnieniem RSS;
- wzrost wydatków o 1,35 mln zł i 3,11 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Koszty refundacji leku Keytruda odpowiednio w I i II roku refundacji wyniosą:

- ██████ z uwzględnieniem RSS;
- 19,61 mln zł i 49,15 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W związku z powyższym istnieje niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji pacjentów, którzy będą stosowali oceniany lek w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Ponadto, modelowanie kosztów zostało oparte na wynikach analizy ekonomicznej, której ograniczenia stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Obliczenia Agencji

W obliczeniach Agencji przyjęto aktualnie obowiązujący RSS dla leku Jemperli.

Wyniki analizy Agencji wskazują, że objęcie refundacją leku Keytruda spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji ██████ wydatków z perspektywy płatnika o:

- ██████ z uwzględnieniem RSS, ██████
- ██████ bez uwzględnienia RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet po uwzględnieniu warunków finansowania technologii opcjonalnej, ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do treści proponowanego programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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 w ocenianych wskazaniach.

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym rakiem endometrium (PTGO 2023, NCCN 2023, SITC 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022, BGCS 2021, ESGO-ESTRO-ESP 2021).

Wnioskowany lek (pembrolizumab) wymieniany jest przez większość odnalezionych wytycznych u pacjentek z nawrotowym, zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) (PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022, SITC 2023).

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2023) rekomenduje stosowanie immunoterapii u pacjentów z niepełną resekcją raka zaawansowanego miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiały (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min. 1 cykl) doszło do progresji. W przypadku pacjentek dMMR/ MSI-H wskazuje się na leczenie inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem. Monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii skojarzonej: pembrolizumab + lenwatinib.

NCCN 2024 w drugiej i kolejnej linii leczenia guzów dMMR/MSI-H wskazuje na możliwość zastosowania pembrolizumabu, dostarlimabu, awelumabu, niwolumabu.

Według SEOM-GEICO 2022 dostarlimab lub pembrolizumab mogą być zastosowane jako leczenie drugiego rzutu w przypadku raków z dMMR.

W wytycznych ESMO 2022 u pacjentów z MSI-H/dMMR po niepowodzeniu leczenia platyną wskazuje się na możliwość stosowania monoterapii ICI (blokady punktów kontrolnych układu odpornościowego). W dokumencie odniesiono się również do terapii dostarlimabem.

Wytyczne BGCS 2021 rekomendują u pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, rozważenie dalszej chemioterapii opartej na związkach platyny, natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie wskazuje się leczenia, które można by uznać

za standardowe. Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu w przypadku nowotworu z dMMR, POLE (ang. Polymerase (DNA directed), epsilon, catalytic subunit) lub z dużym obciążeniem mutacją należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1. BGCS 2021 nie wymieniają konkretnych inhibitorów PD-1/PD-L1, ale zaznaczają, iż np. stosowanie dostarlimabu (badanie GARNET) pozwoliło uzyskać 42% odsetek obiektywnych odpowiedzi u 71 pacjentów.

Według ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel, a u pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. Wytyczne wskazują także na immunoterapię opartą na przeciwciałach anti-PD1 (pembrolizumab) w leczeniu drugiego rzutu raków z MSI/MMRd lub połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie oraz udział w badaniu klinicznym. ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie wymienia dostarlimabu wśród wskazanych inhibitorów PD L1.

W wytycznych SITC 2023, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej i które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zaleca się monoterapię pembrolizumabem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne.

Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda.

W negatywnych rekomendacjach podkreślano brak dodatkowej korzyści ze stosowania leku Keytruda.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Keytruda w ocenianym wskazaniu jest refundowany w 9 krajach UE i EFTA. Nie zastosowano instrumentów dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2024 r. Ministra Zdrowia (PLR.4500.382.2024.16.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126, we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”;
2. Raport nr OT.423.1.32.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27.06.2024 r.