

## Rekomendacja nr 64/2022

z dnia 4 lipca 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab)

#### w ramach programu lekowego:

#### „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, **pod warunkiem** [redacted] celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie pembrolizumabu (PEM) istotnie statystycznie (IS) wydłuża przeżycie bez progresji choroby (PFS) pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej (SoC). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano znamienne przewagę PEM względem SoC w zakresie PFS (mediana odpowiednio: 16,5 m-ca vs 8,2 m-ca, HR=0,60, p=0,0002). Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia (w domenie EORTC QLQ-C30 GHS/QOL oraz wg kwestionariusza EQ-5D-3L VAS, odpowiednio: różnica LSM 8,96 [95% CI: 4,24; 13,69]; różnica LSM: 7,38 [95% CI: 2,82; 11,93]). Należy zauważyć, że wyniki badania KEYNOTE-177 nie obejmują porównania ze wszystkimi schematami chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Technologia nie wpływa IS na przeżycie całkowite w porównaniu do SoC.

W pierwszej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), pembrolizumab jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2022, NCI 2022).

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie pembrolizumabu w miejsce SoC [redacted]

[redacted] Należy zwrócić uwagę na ograniczenia przeprowadzonej analizy, w tym konieczność ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia poza horyzont czasowy badania KEYNOTE 177.

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, którą skalkulowano m.in. na podstawie opinii eksperckich.

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**

Rak jelita grubego (ICD 10: C18), występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu stanowi obecnie drugą pozycję (po raku płuca) wśród wszystkich zapadalności na nowotwory w populacji polskiej i drugą w grupie onkologicznych przyczyn zgonów.

Rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie dochodzi do powstania raka inwazyjnego (po nacieczeniu poza błonkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu, proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem płaskim kanału odbytu a nabłonkiem gruczolowym odbytnicy.

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego stosuje się klasyfikację TNM, która opiera się na 3 składowych (T – wielkości/rozległości guza pierwotnego, N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych, M – braku lub obecności przerzutu odległego).

Wystąpienie raka jelita grubego staje się bardziej prawdopodobne wraz z wiekiem. U ponad 90% chorych, rak jelita grubego jest rozpoznawany po 50. roku życia, a średnia wieku dla diagnozy wynosi 72 lata. Wartości wskaźnika zapadalności w grupie 65+ nie spadają poniżej 200/100 tys. ludności, natomiast w grupie wiekowej 54-64 lata wskaźnik zapadalności nie spada poniżej 84/100 tys. ludności.

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. W chwili rozpoznania 80% raków jelita znajduje się w stadium B, C lub D. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%.

Śmiertelność ogólna na raka jelita grubego i odbytnicy w 2019 roku kształtowała się na poziomie 52/100 tys. w przypadku mężczyzn oraz 41/100 tys. w przypadku kobiet. W 2019 roku na nowotwory jelita grubego oraz odbytnicy zmarło łącznie 17,8 tys. osób. Nowotwory te stanowią jeden z głównych powodów przekierowania pacjentów do opieki paliatywnej i hospicyjnej. W przypadku mężczyzn nowotwory te są odpowiedzialne za 10,9% przypadków skierowania pacjenta do ww. typu opieki. U kobiet, nowotwory jelita grubego stanowią podstawę takiego postępowania w 10% przypadków.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano schematy chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI oraz leki ukierunkowane molekularnie jak cetuksymab, panitumumab i bewacyzumab. W analizie przyjęto komparator zagregowany („koszyk terapii”), w skład którego wchodzi:

- FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab,
- FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab,
- FOLFIRI + bewacyzumab.

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 dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

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 177 — wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu (PEM) względem chemioterapii (SoC)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SoC – opieka standardowa (ang. standard of care): chemioterapia podawana co 2 tygodnie według następujących schematów:

1. mFOLFOX6: oksaliplatylna (dawka: 85 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. pierwszego dnia w bolusie i 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. w postaci ciągłej infuzji dożylniej przez kolejne 46-48h);  
2. mFOLFOX6 + bewacyzumab (dawka: 5 mg/kg mc. podawane dożylnie pierwszego dnia);  
3. mFOLFOX6 + cetuksymab (dawka: 400 mg/ mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 2h infuzji - przy pierwszym podaniu oraz w postaci 1h infuzji – raz w tygodniu);

w pierwszej linii leczenia 307 dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) (w przypadku progresji choroby pacjenci mogli przejść do grupy PEM - cross over).

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEM i jeden z komparatorów panitumumab (PANI) stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI ani badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie pomiędzy technologiami (schemat nie wchodził w skład komparatorów w ww. badaniu).

Ocenę wiarygodności głównego badania KEYNOTE 177 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W większości z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie (poza zaślepieniem badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko zostało określone jako nieznane).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu KEYNOTE 177 były: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

### *Skuteczność*

#### PEM vs SoC (KEYNOTE 177)

##### OS

Nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy PEM a chemioterapią (mediana czasu obserwacji 44,5 mies.).

##### PFS

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano IS dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów w grupie PEM względem SoC: 16,5 m-ca vs 8,2 m-ca, HR=0,60 (95%CI: 0,45; 0,80), p=0,0002.

Zaktualizowane wyniki, tj. dla mediany czasu obserwacji 44,5 mies. dla PEM oraz 44,4 mies. dla SoC wynosiły: 16,5 m-ca vs 8,2 m-ca, HR=0,59 (95%CI: 0,45; 0,79).

##### Odpowiedź na leczenie (ORR)

Zaobserwowano IS wyższy odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie PEM w porównaniu z SoC (45% vs 33%, OR=1,66 [95% CI: 1,04; 2,63], p=0,03, NNT<sub>44 mies.</sub> = 9 [95% CI: 5; 88]).

Zaobserwowano IS większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq 24$  mies. w populacji chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie w grupie pembrolizumabu w porównaniu z SoC: OR=9,33; [95%CI: 3,93; 22,16], p<0,00001; NNT<sub>32,4mies.</sub> = 3 [95% CI: 2; 4].

##### Jakość życia

Zmiana jakości życia była IS na korzyść PEM względem SoC według pomiarów w każdym z trzech wykorzystanych kwestionariuszy. Różnica istotna klinicznie została odnotowana dla domeny EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (różnica LSM 8,96 [95% CI: 4,24; 13,69]) oraz wg kwestionariusza EQ-5D-3L VAS (Różnica LSM: 7,38 [95% CI: 2,82; 11,93]), ale nie dla kwestionariusza EQ-5D-3L HUS.

U większego odsetka chorych w grupie pembrolizumabu, w porównaniu z SoC, nastąpiła poprawa stanu zdrowia wg wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (OR=2,75 [95%CI: 1,54; 4,88], p=0,0006).

4. FOLFIRI: irynotekan (dawka: 180 mg/m<sup>2</sup>pc. podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), leuoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawany pierwszego dnia w bolusie oraz w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawanej w postaci ciągłej infuzji przez kolejne 46-48h);

5. FOLFIRI + bewacyzumab (dawka jak powyżej w skojarzenia z mFOLFOX6);

6. FOLFIRI + cetuksymab (dawka jak powyżej w skojarzenia z mFOLFOX6);

## *Bezpieczeństwo*

### PEM vs SoC (KEYNOTE 177)

U niemal wszystkich pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane (97% w grupie PEM, 99% w grupie SoC).

Stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (56% vs 78%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (80% vs 99%) oraz zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia związanych z leczeniem (22% vs 66%) w grupie leczonej PEM względem SoC.

Odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (31% vs 13%) oraz zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia specjalnego zainteresowania (9% vs 2%) dla PEM względem SoC (niedoczynność tarczycy, zapalenie okrężnicy).

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem między badanymi grupami.

### 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 wyniki badania KEYNOTE-177 nie obejmują porównania ze wszystkimi schematami chemioterapii spośród schematów możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu jako komparator wskazano grupę terapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego. Do tej grupy, nazwanej opieką standardową (ang. standard of care, SoC), włączono 6 terapii, które jednak nie były reprezentowane równolicznie.

W badaniu KEYNOTE-177 w skład SoC nie wchodzi stosowanie terapii skojarzonej z panitumumabem. Brak jest zatem bezpośredniego porównania PEM i PANI. Wnioskowanie w tym zakresie jest ograniczone

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 (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Pembrolizumab (PEM) porównano z terapiami określonymi łącznie jako opieka standardowa (SoC): FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab.

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

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty leczenia po progresji;
- koszty opieki terminalnej.

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

[Redacted content]

### Ograniczenia

Część danych wejściowych do analizy została ustalona na podstawie opinii ekspertów (struktura chemioterapii w ramach leczenia standardowego).

Ponadto brak jest danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności pembrolizumabu w monoterapii z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI.

Należy również zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniu KEYNOTE 177 był krótszy niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego, dlatego wymagana była ekstrapolacja danych dotyczących przeżycia.

*Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

**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 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:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet jest związane z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń oparto na danych przekazanych przez ekspertów klinicznych. Oszacowania populacji w opiniach eksperckich przekazanych AOTMiT częściowo różnią się względem oszacowań wnioskodawcy (50-150 chorych rocznie)

### Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne uwzględniły oszacowania rozpowszechnienia dotychczas stosowanych terapii zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi.

[REDAKTOWANE]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

### Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano.

### 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.*

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### 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 2020);



- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016/2017);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- National Cancer Institute (NCI 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021);
- Alberta Health Services (AHS 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020);

Wytyczne wskazują na kilka schematów w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Najważniejszymi parametrami decydującymi o wyborze leczenia są: występowanie określonych mutacji genetycznych, stan sprawności pacjenta, dynamika choroby nowotworowej, choroby współwystępujące oraz przewidywana toksyczność leczenia.

Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z MSI-H/dMMR pojawią się od 2021 roku. W amerykańskich wytycznych NCCN oraz NCI z 2022 r. zaleca się stosowanie pembrolizumabu lub niwolumabu z ipilimumabem, przy czym w dokumencie NCCN podkreślono, że pembrolizumab jest preferowaną opcją. Ponadto wytyczne kanadyjskie ASH z 2021 r. wskazują, że w przypadku stwierdzenia MSI-H/dMMR zaleca się pembrolizumab lub pozostałe schematy bez wskazania konkretnych substancji.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do analizowanego leku w ocenianym wskazaniu (NICE 2021, CADTH 2021, HAS 2021, PBAC 2021, G-BA 2021, SMC 2021).

W większości rekomendacji zwracano uwagę na wyższą skuteczność pembrolizumabu w porównaniu ze standardowo stosowaną chemioterapią.

W jednej rekomendacji uznano, że brak jest różnic w zakresie punktów końcowych istotnych z perspektywy pacjenta między stosowaniem pembrolizumabu, a stosowaniem chemioterapii standardowej (G-BA 2021).

Ponadto w rekomendacji brytyjskiej podkreślono brak danych dotyczących skuteczności w okresie dłuższym niż dwa lata (NICE 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu [REDACTED]

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.04.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3881.2021.13.PBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” 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. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”
2. Raport nr OT.4231.22.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”