



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 05901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie.

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag [REDACTED].
Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwory jelita grubego są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet i są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie. W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność systematycznie wzrasta.

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (ang. replication error positive), związanym z mutacjami genów, między innymi hMSH, MSH2, MSH6, hMLH1, PMS1, PMS2 (ang. mismatch repair genes, MMR, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. microsatellite instability).

W grupie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych 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). Komparatorem dla zastosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu jest opieka standardowa, w skład której wchodzi: FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Produkt leczniczy Keytruda nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Dowody naukowe

Monoterapia z zastosowaniem PEM jest pierwszą technologią skierowaną bezpośrednio do populacji chorych z rakiem jelita grubego z obecnością MSI-H/dMMR. Populacja ta charakteryzuje się lepszym rokowaniem, a nowotwory z tym typem zaburzenia genetycznego są podatne na leczenie immunoterapeutykami, natomiast słabo odpowiadają na chemioterapię.

W ramach analizy klinicznej oceniono wyniki badania KEYNOTE-177, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w porównaniu do tzw. opieki standardowej (SoC), w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z jednym z wybranych komparatorów, tj. panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI, w związku przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej.

W badaniu KEYNOTE-177 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1. lub zgonu oraz przeżycie całkowite (OS).

Mediana PFS dla daty odcięcia 19.02.2020 r. wyniosła 16,5 mies. w grupie leczonej PEM i 8,2 mies. w grupie leczonej SoC i wykazano IS niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie leczonej PEM względem SoC. W analizie końcowej nie osiągnięto mediany OS dla grupy leczonej PEM, w grupie SoC wyniosła 36,7 mies. Wyniki dla OS nie osiągnęły jednostronnej granicy $\alpha=0,025$, koniecznej do wykazania przewagi PEM nad SoC. Odnotowano łącznie 140 zgonów (46%; 62/153 (41%) w grupie PEM oraz 78/154 (51%) w grupie SoC). W grupie PEM stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie: ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedzi całkowitej (CR); progresji choroby (PD) oraz odsetka chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥ 24 mies. Odnotowano istotnie rzadsze występowanie choroby stabilnej w grupie PEM względem SoC (21% vs 42%). Nie odnotowano różnic między grupami dla odpowiedzi częściowej (PR).

Ze względu na to, że w skład SoC nie wchodzi schematy zawierające PANI, przedstawiono meta-analizę sieciową.

Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę PEM lub SoC w ramach badania KEYNOTE-177.

U niemal wszystkich pacjentów z obu grup wystąpiły zdarzenia niepożądane (97% w grupie PEM, 99% w grupie SoC). Stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia (56% vs 78%), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (80% vs 99%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia związanych z leczeniem (22% vs 66%) w grupie leczonej PEM względem SoC. Odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (31% vs 13%) oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia specjalnego zainteresowania (9% vs 2%) dla PEM względem SoC.

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, jakie wystąpiły częściej w grupie leczonej PEM względem SoC należą: niedoczynność tarczycy oraz zapalenie okrężnicy.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce SoC jest

Oszacowany ICUR dla porównania PEM vs SoC wyniósł

Wartości te znajdują się o którym mowa w ustawie o refundacji. W analizie probabilistycznej wykazano, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej PEM w perspektywie płatnika publicznego wyniosło

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi pacjentów w kolejnych dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego – na podstawie opinii ekspertów klinicznych w analizie przyjęto, że pembrolizumab będzie stosować Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda o

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, przy

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.4231.22.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: » [redacted] ”. Data ukończenia: 23.06.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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.