



Rekomendacja nr 10/2023

z dnia 16 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab; PEM) nie jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” natomiast jest dostępny w ramach innych PL w tym m.in.: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) porównujące stosowanie PEM w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) względem placebo (PLC) w połączeniu z CHT w ramach leczenia miejscowo nawrotowego trójjujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały CHT w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (badanie KEYNOTE-355).

Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-355 w populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wykazano przewagę PEM+CHT vs PLC+CHT dla pierwszorządowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego [mediana OS: PEM+CHT 23,0 miesiące vs. PLC+CHT 16,1 miesięcy; HR=0,73 (95%CI: 0,55; 0,95); p=0,00185] i przeżycia wolnego od progresji [mediana PFS: PEM+CHT 9,7 miesiąca vs. PLC+CHT 5,6 miesiąca; HR=0,66 (95%CI: 0,50; 0,88); p=0,0018], oraz drugorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie [OR=1,62 (95%CI: 1,01; 2,06); p=0,0460; NNT= 9]. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania odpowiedzi.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że PEM w skojarzeniu z CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu

immunologicznym: ogółem [OR=5,27 (95%CI: 3,16; 8,8) p<0,001], w tym ≥ 3 stopnia [OR=32,25 (95%CI: 1,96; 529,32) p=0,015] oraz niedoczynności tarczycy [OR=5,69 (95%CI: 2,82; 11,47) p=0,001] i nadczynności tarczycy [OR=4,13 (95%CI: 1,23; 13,85) p=0,021]. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, a najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: anemia, neutropenia oraz mdłości.

Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM w skojarzeniu z CHT we wnioskowanym wskazaniu oraz, że odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy CHT różnił się pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora. Ograniczenie analizy stanowi także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w obu perspektywach (NFZ i wspólnej) stosowanie PEM+CHT vs CHT jest [redacted], a oszacowany ICUR [redacted], przy czym jest to wynik dla jednego z wariantów założeń. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z przyjętego przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.

W związku z ograniczeniami analizy ekonomicznej wnioskodawcy Agencja przeprowadziła własne obliczenia zgodnie z którymi ICUR w wariancie [redacted]

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

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą przyjęcia zbyt krótkiego horyzontu czasowego analizy, który nie pozwala na osiągnięcie równowagi rynkowej wnioskowanej technologii, niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego w kolejnych latach.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania, w 3 z nich tj. ESMO, ASCO i NCCN wskazano na możliwość stosowania PEM w skojarzeniu z CHT.

Pod uwagę wzięto także pięć odnalezionych pozytywnych rekomendacji refundacyjnych NICE 2022, G-BA 2022, CADTH 2022, HIS/SMC 2022 i HAS 2022, w których zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia. Zgodnie z wnioskiem złożonym do NICE, leczenie PEM jest ograniczone w Wielkiej Brytanii do maksymalnie dwóch lat terapii.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki badań oraz przeprowadzonych analiz, w tym w szczególności ich ograniczenia, a także mając na uwadze fakt, iż trójmiejny rak piersi w tym stadium stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

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 wynosi [REDACTED]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

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

Problem zdrowotny

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Obecność receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) lub HER2 wpływa na rozwój komórek nowotworowych. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2. Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna.

Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory trójujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer). W TNBC komórki nowotworowe mają wysoką dynamikę wzrostu, złośliwość kliniczną, a także niższe zróżnicowanie komórek nowotworu. W związku brakiem receptorów, na które działają inne ukierunkowane leki onkologiczne – w TNBC nie ma możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapia czy terapia anty-HER2.

Dla TNBC pięcioletnie przeżycie jest niższe niż dla raków non-TNBC – odpowiednio 81,28% vs 86,50%, a w przypadku przerzutowego TNBC wynosi 10,81% vs 33,46% dla innych raków przerzutowych non-TNBC.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu [miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami] za komparator dla pembrolizumabu (PEM) uznał dla:

- TNBC nawrotowego – paklitaksel, docetaksel, karboplatynę z gemcytabiną, kapecytabinę
- TNBC przerzutowego – doksorubicynę w połączeniu z cyklofosfamidem, doksorubicynę w monoterapii, docetaksel, paklitaksel.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) w przypadku TNBC pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią:

- jest wskazany w leczeniu miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;
- jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych

z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

Wnioskowany PL odnosi się do pierwszego 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-355 (Cortes 2020, Cortes 2022) – międzynarodowe (29 krajów w Europie, Ameryce Północnej, Azji, Australii i Nowej Zelandii oraz Ameryce Łacińskiej), wielośrodkowe (209 ośrodków) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEM) w połączeniu z chemioterapią (CHT) vs placebo (PLC) z CHT wśród pacjentów z miejscowo nawrotowym potrójnie ujemnym rakiem piersi nieoperacyjnym lub z przerzutami. Większość pacjentów stosowała PEM w skojarzeniu z paklitaksemem bądź gemcytabiną + karboplatiną. Liczba pacjentów ogółem w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population; ITT) N=847 (PEM+CHT n=566; PLC+CHT n=281) z tego pacjentów z CPS \geq 10 było 323 (PEM+CHT n=220; PLC+CHT n=103). Okres obserwacji: do 48 miesięcy, mediana czasu obserwacji: 44,1 miesiąca.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badania KEYNOTE-355 zgodnie z zaleceniami Cochrane i określił ogólne ryzyko błędu systematycznego jako niskie.

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono dla populacji CPS \geq 10 (z uwagi na populację określoną we wniosku), a dla bezpieczeństwa w ITT (tylko takie wyniki były dostępne).

Skuteczność

Porównanie (PEM+CHT) vs (PLC+CHT) (KEYNOTE-355)

Istotność statystyczną (IS) na korzyść PEM+CHT vs PLC+CHT uzyskano dla punktów końcowych:

- pierwszorzędowych:
 - przeżycia całkowitego (OS; ang. overall survival) – mediana OS: PEM+CHT 23,0 mies. (95% CI: 19,0; 26,3) vs. PLC+CHT 16,1 mies. (95% CI: 12,6; 18,8); HR=0,73 (95% CI: 0,55; 0,95); p=0,00185;
 - przeżycia wolnego od progresji (PFS; ang. progression-free survival) – mediana PFS: PEM+CHT 9,7 mies. (95% CI: 7,6; 11,3) vs. PLC+CHT 5,6 mies. (95% CI: 5,3; 7,5), HR=0,66 (95% CI: 0,50–0,88); p=0,0018;
- drugorzędowych:
 - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) – PEM+CHT 57,7% (116/220) vs. PLC+CHT 40,8% (42/103); OR=1,62 (95% CI: 1,01; 2,06) p=0,0460; NNT=9.

Wynik dla punktu końcowego czas trwania odpowiedzi nie uzyskał istotności statystycznej.

Bezpieczeństwo

Porównanie (PEM+CHT) vs (PLC+CHT) (KEYNOTE-355)

Odnotowano, że IS różnice występują częściej w grupie PEM+CHT vs PLC+CHT dla zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym:

- wszystkich
 - ogółem: PEM+CHT 26,5%(149/562) vs PLC+CHT 6,4% (18/281); OR=5,27 (95% CI: 3,16; 8,8); NNH=5 (95% CI: 5; 7); p<0,001;
 - ≥3 stopnia: PEM+CHT 5,3%(30/562) vs PLC+CHT 0% (0/281); OR=32,25 (95% CI: 1,96; 529,32); NNH=19 (95% CI: 14; 30); p=0,015;
- niedoczynności tarczycy - ogółem: PEM+CHT 15,8%(89/562) vs PLC+CHT 3,2% (9/281); OR=5,69 (95% CI: 2,82; 11,47); NNH=8 (95% CI: 7; 12); p<0,001;
- nadczynność tarczycy - ogółem: PEM+CHT 4,3%(24/562) vs PLC+CHT 1,1% (3/281); OR=4,13 (95% CI: 1,23; 13,85); NNH=32 (95% CI: 20; 88); p=0,021;

Dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była: anemia, neutropenia oraz mdłości.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL działania niepożądane występujące bardzo często (≥ 1/10) w przypadku PEM w skojarzeniu z CHT obejmują:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wysypka, świąd;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: męczenie, astenia, gorączka, obrzęk;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

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 bazach European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance).

W przypadku EudraVigilance na stronach:

- vigiaccess.org (stan na dzień 21.01.2022) zareportowano łącznie 66 620 zdarzeń, najczęściej raportowano zaburzenia: ogólne i zmiany w miejscu podania (9 972); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (6 580); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (5 670); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (5 480); choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5 418);
- adrreports.eu (stan na 15.01.2022) zareportowano łącznie 22 378 zdarzeń, najczęściej raportowano zaburzenia: Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (5487); Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (4561); Choroby układu rozrodczego i piersi (4470); Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (3574); Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (3313).

Szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM w skojarzeniu z CHT we wnioskowanym wskazaniu oraz, że odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy CHT różnił się pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora. Ponadto ograniczenie analizy stanowi brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Ponadto warto zwrócić uwagę, iż zgodnie z analizami Agencji w populacji polskiej (określonej na podstawie danych NFZ, KRN, rejestru zgonów na rok 2019) w porównaniu z populacją z badania obserwuje się: a) wyższą medianę wieku w momencie diagnozy (66 lat vs 52–55 lat); b) niższy odsetek pacjentów poniżej 65 roku życia (44–46%) vs. (77–81%); c) istotnie statystycznie krótsze przeżycie całkowite ($p < 0,0001$). Powyższe także wpływa na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej.

Szczegółowy opis ograniczeń oraz analizy Agencji 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 miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.

W analizie przyjęto:

- komparatory: chemioterapia (CHT);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) jest tożsama;
- horyzont czasowy: dożywotni (35 lat);
- uwzględnione koszty: leków, przeprowadzenia testów PD-L1, podania leków, monitorowania stanu pacjenta, leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz opieki paliatywnej;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM + CHT vs CHT jest [redacted]

Dla porównania PEM + CHT vs CHT oszacowany ICUR [redacted]

[redacted] natomiast ICER w tych wariantach odpowiednio [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że obliczenia przedstawione przez wnioskodawcę przeprowadzono dla poprzedniego progu opłacalności: 166 758 PLN (zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku). Progowa cena zbytu netto [redacted]. Po aktualizacji progu do obecnie obowiązującego cena ta [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- deterministyczną analizę wrażliwości, dla kluczowych parametrów (m.in.: dyskontowanie; horyzont czasowy analizy; czas leczenia PEM; związanych z rozkładem populacji względem typu nowotworu (nawrotowy/przerzutowy TNBC); z zakresu skuteczności leczenia) w której testowano łącznie 15 scenariuszy. Wyniki wykazały zmienność oszacowań dla analizy [redacted], a bez [redacted]. Największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem PEM+CHT vs CHT miało uwzględnienie:

- probabilistyczną analizę wrażliwości, zgodnie z którą [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej są przyjęte przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

Agencji przeprowadziła własne obliczenia do analizy ekonomicznej poprzez modyfikację niektórych założeń (zastosowanie ekstrapolacji krzywych przeżycia zgodnie z założeniami NICE, aktualizacja tablic przeżycia GUS) przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie PEM+CHT vs CHT jest [redacted]. Oszacowany ICUR w wariancie [redacted], a progowa ceny zbytu netto [redacted] (względem progu opłacalności: 166 758 PLN.). Po aktualizacji progu cena ta wyniesie [redacted].

W analizie wrażliwości przyjęte założenia wpłynęły na podwyższenie ICUR do [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 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 miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, zgodnie z kryteriami proponowanego PL.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) są tożsame;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;

- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab; PEM), spowoduje w obu perspektywach

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla wariantu podstawowego, minimalnego i maksymalnego (różnice w założeniach dotyczących wielkości populacji). Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż uwzględnienie wariantu:

- minimalnego [REDACTED]
- maksymalnego [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

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 [REDACTED]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości [REDACTED]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 rekomendacje klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);

We wszystkich rekomendacjach zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z miejscowo nawrotowym TNBC nieoperacyjnym lub z przerzutami proponują chemioterapię jako leczenie z wyboru.

W wytycznych ESMO, ASCO i NCCN odniesiono się do stosowania PEM, wskazując, że PEM w skojarzeniu z CHT zaleca się w pierwszej linii leczenia miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjne PEM we wnioskowanym wskazaniu: National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania); Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2022; Niemcy); Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada); Healthcare Improvement Scotland/Scottish Medicines Consortium (HIS/SMC 2022; Szkocja); Haute Autorité de Santé (HAS 2022; Francja). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na niezaspokojoną potrzebę alternatywnych metod leczenia. Zgodnie z wnioskiem złożonym do NICE, leczenie PEM jest ograniczone w Wielkiej Brytanii do maksymalnie dwóch lat terapii.

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 24.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.717.2022.19.PTO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, 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 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

2. Raport nr WS.4231.2.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami”, data ukończenia: 5 stycznia 2023 r.