



Rekomendacja nr 2/2016

z dnia 7 stycznia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii w terapii zaawansowanego czerniaka.

Porównanie pośrednie odnoszące się do I linii leczenia, wykazało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z dakarbazyną oraz wemurafenibem dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Natomiast zgodnie z randomizowanym badaniem klinicznym porównującym pembrolizumab z ipilimumabem w podgrupach pacjentów dla II linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych.

Analiza ekonomiczna, w sytuacji uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wskazuje na kosztową efektywność wnioskowanej terapii względem większości przyjętych komparatorów. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wykazał efektywność kosztową względem terapii, które były nieefektywne kosztowo,



natomiast względem tańszej terapii (dakarbazy) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego,

W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewnością oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą m.in. z porównania pośredniego), uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Wnioskowany program lekowy obejmuje pacjentów z III nieoperacyjnym stopniem oraz IV. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Alternatywna technologia medyczna

W pierwszej linii leczenia wnioskodawca przyjął jako technologie alternatywne dakarbazynę (DTIC) w monoterapii bez względu na obecność mutacji BRAF. Jako komparatory dodatkowe przyjęto wemurafenib (WEM) i dabrafenib (DAB) w populacji pacjentów z mutacją BRAF. W drugiej linii leczenia jako komparator wnioskodawca przyjął ipilimumab (IPI), bez względu na obecność mutacji BRAF. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego. Leki te są również refundowane ze środków publicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab (PEMBR) poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda, wnioskowany lek posiada jedno zarejestrowane wskazanie:

- do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego) raka z przerzutami czerniaka u osób dorosłych.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazania rejestracyjnego. Zawężają możliwe zastosowanie pembrolizumabu do I lub II linii leczenia.

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.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił 5 pierwotnych badań z randomizacją, na podstawie których przedstawił skuteczność PEMBR we wnioskowanym wskazaniu:

- 1 badanie dla interwencji, porównujące PEMBR vs. IPI (KEYNOTE-006) – I i II linia terapii;
- 4 badania dla komparatorów, które posłużyły do metaanalizy sieciowej, porównujących:
 - IPI+DTIC vs DTIC (Robert 2011a);
 - IPI vs IPI+DTIC (Hersh 2011);
 - WEM vs DTIC (BRIM-3);
 - DAB vs DTIC (BREAK-3).

KEYNOTE-006 – w badaniu wzięło udział 834 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), mediana okresu obserwacji wynosiła 7,9 miesiąca;

Robert 2011a – w badaniu wzięło udział 502 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak opisu metody zaślepienia oraz brak informacji na temat utajnienia kodu randomizacji), okres obserwacji wyniósł 36,6-54 miesięcy;

Hersh 2011 – w badaniu wzięło udział 76 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 2 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji), okres obserwacji wyniósł:

- grupa IPI: max. czas trwania leczenia: 4 mies.; mediana okresu follow-up wynosząca 16,4 mies.;
- grupa IPI + DTIC: max. czas trwania leczenia 4,5 mies.; mediana okresu follow-up wynosząca 20,9 mies.;

BRIM-3 – w badaniu wzięło udział 675 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), okres obserwacji wyniósł:

- grupa WEM - czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 3,8 miesiąca;
- grupa DTIC: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu follow-up wynosząca 2,3 miesiąca;

BREAK-3 – w badaniu wzięto udział 250 pacjentów, wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 na 5 punktów w skali Jadad (ze względu na brak zaślepienia), mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 miesiąca;

Do badania KEYNOTE-006 włączano pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) i uprzednio leczonych, ale terapią nieobejmującą IPI (II linia leczenia). Jednakże zgodnie z doбором komparatorów przedstawionym powyżej, IPI stanowi komparator dla PEMBR w II linii leczenia, dlatego też przedstawiono wyniki tylko dla tego wskazania.

I linia leczenia

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść PEMBR względem:

- DTIC wpływając na:
 - w najdłuższym horyzoncie analizy ([redacted] miesięcy) [redacted] – hazard względny (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił [redacted];
 - w najdłuższym horyzoncie analizy ([redacted] miesięcy) [redacted] – HR= [redacted];
- WEM wpływając na:
 - w najdłuższym horyzoncie analizy ([redacted] miesięcy) [redacted] – HR= [redacted];
 - w najdłuższym horyzoncie analizy ([redacted] miesięcy) [redacted] – HR= [redacted];

II linia leczenia

Analiza wyników badania KEYNOTE-006 odnoszących się do skuteczności PEMBR w porównaniu z IPI w II linii leczenia wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji

Bezpieczeństwo

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego odnoszącego się do bezpieczeństwa wnioskowanej terapii vs komparator w I linii leczenia. W zamian za to przedstawił zestawienie wyników uzyskanych dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego. Jednakże ze względu na zbyt niską wiarygodność odnośnie do wnioskowania na podstawie takiego porównania, nie przedstawiono wyników.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-006 stosowanie PEMBR w porównaniu z IPI w I i II linii leczenia łącznie wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem:

- o 49% ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) w stopniu 3.-5. uznanych za związane z leczeniem – RR=0,51 (95% CI: 0,33; 0,78);

- o [redacted]

- o [redacted];
- ryzyka wystąpienia AE:
 - ogółem: [redacted];
 - w stopniu 3.-5.: [redacted];
 - ogółem, uznanych za związane z leczeniem: biegunka, świąd;
 - w stopniu 3.–5., uznanych za związane z leczeniem, specjalnego zainteresowania, specjalnego zainteresowania w stopniu 3-5: zapalenie okrężnicy;
- ryzyka wystąpienia poważnych AE:
 - [redacted];
 - [redacted].

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-006 stosowanie PEMBR w porównaniu z IPI w I i II linii leczenia łącznie wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem: [redacted];
- AE ogółem, uznanych za związane z leczeniem: osłabienie, ból stawów, bielactwo nabyte;
- AE specjalnego zainteresowania: niedoczynność tarczycy;
- [redacted].

Zgodnie z ChPL Keytruda w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dot. stosowania PEMBR wymienia się następujące działania niepożądane


- pochodzenia immunologicznego: zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, endokrynopatie (zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy), inne (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza, niedokrwistość hemolityczna oraz częściowe napady drgawkowe występujące u pacjentów z ogniskami zapalnymi w tkance mózgowej).

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego PL. Powyższe ma związek z faktem, iż w Polsce leki stanowiące komparatory dla PEMBR refundowane są jedynie w określonych liniach leczenia;
- w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami, odnośnie I linii leczenia, przeprowadzono metaanalizę sieciową. Jednakże dotyczyła ona jedynie oceny skuteczności. Ocena bezpieczeństwa została natomiast wykonana poprzez proste zestawienie częstości występowania wybranych zdarzeń

niepożądanych w poszczególnych badaniach, wykorzystanych ww. metaanalizie, dla poszczególnych leków;

- badanie KEYNOTE-006, na podstawie którego wnioskowano o skuteczności PEMBR zarówno w I (porównanie pośrednie), jak i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, zostało przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów, u których PEMBR był stosowany zarówno jako I jak i II linia leczenia. Należy przy tym zauważyć, iż różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami dla OS i PFS nie zostały wykazane dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii leczenia;
- badanie dotyczące skuteczności PEMBR nie było zaślepienie, podobnie jak większość badań włączonych do metaanalizy;
- w badaniu BREAK-3 ok. 25% pacjentów w obu badanych grupach było wcześniej poddawanych immunoterapii. W związku z powyższym, pacjenci przyjmujący wcześniejszą immunoterapię, nie stanowią populacji docelowej w I linii leczenia, a ich stosunkowo wysoki odsetek ogranicza wiarygodność zewnętrzną badania oraz obniża jakość wykonanej z wykorzystaniem tego badania metaanalizy;
-  Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-001 oraz analizą w podgrupach pacjentów w badaniu KEYNOTE-002 brak jest istotnych statystycznie różnic w wynikach, pomiędzy grupami pacjentów leczonymi przedmiotowymi dawkami. Jednakże powyższe badania nie były zaprojektowane względem hipotezy equivalence dla porównywanych dawek wnioskowanej technologii. Nie wykazanie IS różnic pomiędzy dawkami pozwala jedynie na wnioskowanie, że nie jest możliwe stwierdzenie, iż występują różnice pomiędzy powyższymi dwoma schematami dawkowania PEMBR;
- badanie dotyczące porównania PEMBR vs IPI przeprowadzone zostało na populacji ogólnej bez względu na mutacje BRAF, natomiast badania dotyczące WEM oraz DAB (uwzględnione w metaanalizie) zostały przeprowadzone na pacjentach posiadających zmutowany gen BRAF. Wyniki przedstawione w takim porównaniu mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości;
- w przedstawionej analizie założono, że skuteczność poszczególnych dawek komparatorów nie różni się znacząco między sobą. Powyższe założenie może wpływać na wyniki porównania pośredniego dla wnioskowanej technologii vs DAB, DTIC oraz WEM, gdyż powoduje ono, iż w celu uzyskania wyniku porównania pośredniego będą wykorzystywane wyniki uzyskane względem różnych dawek komparatorów, a więc uwzględniających ich potencjalnie różną skuteczność.

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 na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w dożywotnym (40 letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na brak kosztów po stronie świadczeniobiorcy, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) była tożsama z perspektywą NFZ. Uwzględniono następujące koszty: koszty interwencji, koszt podania leków, koszt monitorowania leczenia i diagnostyki, koszt leczenia działań niepożądanych występujących bardzo często.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla I linii leczenia wynosił:

- PEMBR vs DAB:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS: 125 239 PLN;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN;
- PEMBR vs WEM:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS: 94 326 PLN;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN;
- PEMBR vs DTIC:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS: 253 102 PLN;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy oszacowany ICUR dla II linii leczenia wynosił:

- PEMBR vs IPI:
 - w wariantcie bez uwzględnienia RSS: 303 012 PLN;
 - w wariantcie z uwzględnieniem RSS: ████████ PLN.

Wykorzystując powyższy ICUR wnioskodawca oszacował cenę progową wynoszącą:

- w wariantcie z uwzględnieniem RSS:
 - PEMBR vs DAB: ████████ PLN;
 - PEMBR vs WEM: ████████ PLN;
 - PEMBR vs DTIC: ████████ PLN;
 - PEMBR vs IPI: ████████ PLN;
- w wariantcie bez uwzględnienia RSS:

- PEMBR vs DAB: 7 469,94 PLN;
- PEMBR vs WEM: 8 579,05 PLN;
- PEMBR vs DTIC: 3 375,78 PLN;
- PEMBR vs IPI: 5 568,17 PLN.

Podstawą przedłożonej analizy ekonomicznej była przedstawiona wyżej analiza kliniczna. W związku powyższym, niepewności dotyczące przedstawionych wyników skuteczności klinicznej dotyczą również niepewności oszacowań opłacalności wnioskowanej technologii.

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 2015 r., poz. 345)

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.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej terapii nad ipilimumabem, dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków dla tego porównania.

Jednakże brak jest randomizowanych badań porównujących pembrolizumab z dabrafenibem, wemurafenibem oraz dakarbazyną, dlatego też dla tych porównań zachodzą warunki przedstawione w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji. Na podstawie danych przedstawionych w analizach wnioskodawcy (schemat dawkowania, średni koszt za mg, średnia masa ciała, średnia powierzchnia ciała) urzędowa cena zbytu leku Keytruda, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 75,76 PLN.

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.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono następujące koszty: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych. Wnioskodawca

w swojej analizie założył, że liczebność populacji w kolejnych latach będzie kształtować się następująco: 444 pacjentów w 1 roku, 533 pacjentów w 2 roku, 503 pacjentów w 3 roku, 508 pacjentów w 4 roku, 521 pacjentów w 5 roku. Zgodnie z przedstawionymi założeniami, podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Keytruda, spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS: 24,91 mln PLN w 1 roku, 107,15 mln PLN w 2 roku, 172,86 mln PLN w 3 roku, 214,54 mln PLN w 4 roku, 244,52 mln PLN w 5 roku;
- z uwzględnieniem RSS: [redacted] mln PLN w 1 roku, [redacted] mln PLN w 2 roku, [redacted] mln PLN w 3 roku, [redacted] mln PLN w 4 roku, [redacted] mln PLN w 5 roku.

Na niepewność oszacowań wnioskodawcy wpływają następujące czynniki:

- wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjętego założenia kwalifikowania do leczenia farmakologicznego 80% pacjentów spośród chorych z zaawansowanym czerniakiem;
- w obliczeniach uwzględniono uśredniony dla I, II i III linii leczenia koszt stosowanych schematów chemioterapii;
- wnioskodawca przyjął założenie, iż u wszystkich pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w pierwszej linii leczenia będzie stosowany WEM lub DAB. Jako uzasadnienie wskazano fakt, iż wcześniej wymienione substancje mogą być, zgodnie z treścią przedmiotowych PL, finansowane jedynie w pierwszej linii leczenia. W związku z powyższym, zastosowanie PEMBR w I linii leczenia w tej grupie chorych, uniemożliwia refundację WEM i DAB;
- wnioskodawca przyjął arbitralne założenie, iż w populacji BRAF+, w I linii leczenia połowa chorych jest leczonych WEM, a druga połowa DAB.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Keytruda lek ma być podawany we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, co oznacza, [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na:

- objęciu refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: etanercept (wybór leków uzasadniono bliskim upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych - Enbrel);
- działaniach prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, w szczególności tych, których cena detaliczna za DDD jest niższa, niż preparatu będącego podstawą limitu w danej grupie limitowej.

Obliczenia wnioskodawcy wskazują, że uzyskane środki przewyższają inkrementalny wzrost wydatków płatnika przedstawiony w analizie wpływu na budżet, zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Od dnia rejestracji pembrolizumabu wydano 5 rekomendacji klinicznych: Rutkowski 2015, European Society for Medical Oncology 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015, National Cancer Institute 2015, National Comprehensive Cancer Network 2015. Wszystkie wymieniały pembrolizumab jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka w stadium III lub IV.

Odnotowano 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania. Wszystkie były pozytywne: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015, pan-Canadian Oncology Drug Review 2015, NICE 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2015. Zwraçały one uwagę na wysoki koszt terapii, a 4 z nich były pozytywne pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia przy udziale mechanizmu podziału ryzyka;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda nie jest refundowany w żadnym z przedstawionych 31 krajach UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.10.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2248.2015.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”, 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 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab), kod EAN 5901549325003, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab), kod EAN 5901549325003, we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43).
2. Raport Nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43). Analiza weryfikacyjna.