



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu
lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10: C34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 – pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *finansowania wnioskowanej terapii w ramach istniejącego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w dwóch modułach;*
- *w pierwszym module – u pacjentów z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$ (jak dotychczas);*
- *w drugim – stosowanie leku Keytruda wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49%;*
- *wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie programu lekowego, również w przypadku stwierdzenia stabilizacji choroby nowotworowej;*
- *dodanie zapisów precyzujących zastosowanie podtrzymania w postaci pembrolizumabu skojarzonego z pemetrekse dem;*
- *dodanie oceny jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie oraz ewentualne określenie narzędzia/skali oceny;*
- *dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży w kryteria kwalifikacji/wyłączenia z programu (leku nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga);*



- wprowadzenie zapisu ograniczającego możliwość stosowania programu jedynie w ośrodkach zapewniających kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i posiadających doświadczenie w stosowaniu immunoterapii.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi

:

- ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby;
- wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych;
- wprowadzenie

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie.. W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w procesie leczenia skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” u pacjentów w IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1 oraz określono poziom ekspresji PD-L1. W programie lekowym pembrolizumab ma być stosowany w ramach terapii indukcyjnej oraz w skojarzeniu z pemetreksedem w terapii podtrzymującej,

Niniejsza technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana przez Agencję.

Produkt leczniczy Keytruda 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. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 (ang. programmed death ligand 1) i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach

prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane - opisywane są wartości od 25 do 72%.

Aktualny standard (rekomendacje PTOK) postępowania w Polsce u chorych na zaawansowanego raka płuca, innego niż płaskonabłonkowy wskazuje, na konieczność przeprowadzenia oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1, w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR oraz ALK lub ROS. W przypadku planowania zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, dodatkowo należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 w materiale tkankowym lub cytologicznym. Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34) w I linii leczenia (pacjenci uprzednio nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu): erlotynib, gefitynib, afatynib (z mutacją w genie EGFR), kryzotynib (z rearanżacją genów ALK lub ROS1), alektynib (z rearanżacją genu ALK) oraz pembrolizumab (z ekspresją PDL1 $\geq 50\%$);
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina oraz pemetreksed.

Dowody naukowe

W analizie skuteczności klinicznej proponowanego schematu leczenia uwzględniono 2 badania randomizowane, porównujące stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBR+PP) z samodzielną chemioterapią (PP) w populacji pacjentów z NDRP bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genie ALK, a także wśród wydzielonych z ww. populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1: $<1\%$, $1-49\%$ i $\geq 50\%$ (KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G). Dodatkowo włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące PEMBR w monoterapii z chemioterapią obejmującą pochodne platyny w skojarzeniu z jedną z substancji chemioterapeutycznych (P-CTH): pemetreksedem (PMX), gemcytabiną (GEM) lub paklitakselem (PAC) (KEYNOTE-024), umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego zastosowania PEMBR+PP z monoterapią PEMBR. W badaniach porównujących zastosowanie PEMBR+PP w stosunku do PP wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia

wolnego od progresji choroby zarówno w populacji całkowitej, jak i w wyodrębnionych podgrupach ze względu na ekspresję PD-L1, z wyjątkiem podgrupy PD-L1<1%, dla której nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu wolnym od progresji choroby. Zastrzeżenie wobec wyników badania (KEYNOTE-189) dla pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią budzi jednak fakt stosunkowo krótkiej obserwacji (mediana – około 10 miesięcy). Poza tym, u ponad 60% chorych w badaniu występowała wysoka ekspresja PD-L1 \geq 50% - u wymienionych chorych preferowanym postępowaniem jest jednak monoterapia pembrolizumebem. W związku z tym, wyniki badania KEYNOTE-189 mogą być rozpatrywane jedynie w populacji chorych z ekspresją PD-L1 w granicach 1-49%, natomiast określenie wartości pembrolizumabu stosowanego łącznie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań.

W zakresie oceny bezpieczeństwa leczenia w grupie PEMBR+PP w porównaniu z grupą PP wykazano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania m.in. zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także biegunki, wysypki, niedoczynności i nadczynności tarczycy ogółem, czy zmęczenia ogółem i 1-2. stopnia ciężkości. Wyjątkiem była anemia, która częściej występowała u pacjentów leczonych schematem PP. W grupie stosującej PEMBR+PP w porównaniu do PP nie wykazano natomiast różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, o wyższych stopniu ciężkości (3-5) i prowadzących do zgonu.

Między PEMBR+PP w porównaniu do PEMBR wykazano znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia, m.in.: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem, zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia ciężkości, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-5. stopnia ciężkości, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii, a także nudności, wymiotów ogółem; anemii, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości ogółem i 3-5. stopnia ciężkości. Wyjątkiem były zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem, dla których po terapii PEMBR+PP w porównaniu z PEMBR wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko występowania.

Według ChPL dla leku Keytruda, do bardzo częstych działań niepożądanych występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: mielosupresja (neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia), żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha), skórne (wysypka, łysienie, świąd), neurologiczne (zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy), zaburzenia parametrów laboratoryjnych (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi), bóle (mięśniowo-szkieletowe, stawów), ogólne (zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka), a także zmniejszenie łaknienia, duszność, kaszel.

Problem ekonomiczny

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że w populacji ogólnej (niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych), populacji z ekspresją PD-L1 w <1% komórek nowotworowych oraz w populacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, schemat PEMBR+PP w porównaniu z PP jest technologią [REDAKTOWANE] bez względu na perspektywę [REDAKTOWANE]. Natomiast w populacji z ekspresją PD-L1 w od 1% do 49% komórek nowotworowych, schemat PEMBR+PP w porównaniu z PP jest technologią [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDAKTOWANE], zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej, jak i rozpatrywanych subpopulacji. Główne ograniczenia analizy wynikają jednak z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku wnioskowanej technologii.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo, przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczy możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.34.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)«”. Data ukończenia: 13.08.2019 r.

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).