



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%.*

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ .*

*Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego – wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej.*

*Rada [redacted] i uznaje za konieczne [redacted] do poziomu pozwalającego na uzyskanie [redacted] w każdej z analizowanych subpopulacji pacjentów.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie*



płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”. Ministerstwo Zdrowia zleciło realizację niniejszego zlecenia z podziałem na subpopulacje pacjentów ze względu na odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1, w zakresach:  $\geq 50\%$ , 1-49% oraz  $< 1\%$ .

### Dowody naukowe

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce, 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 niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, blokującym receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Receptor PD-1 jest regulatorem aktywności limfocytów T, jego pobudzenie moduluje odpowiedź immunologiczną limfocytów T. Pembrolizumab hamując wiązanie PD-1 z PD-L1 i PD-L2 (ligandami wydzielanymi między innymi przez komórki nowotworowe) wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową.

Analiza skuteczności klinicznej została oparta na badaniu RCT, w którym porównywano efektywność leczenia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuc. Analizę przeprowadzono w podgrupach pacjentów stratyfikowanych ze względu na ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych:  $< 1\%$ , 1-49% i  $\geq 50\%$ . Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie oceniające efektywność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ .

Porównanie stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu ze stosowaniem samej chemioterapii wykazało istotne statystycznie wydłużenie OS i PFS w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, także wśród wydzielonych z powyższej populacji podgrup pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1  $< 1\%$ , 1-49% i  $\geq 50\%$ . Nie wykazano natomiast istotnej różnicy dla OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , jednakże wykazano istotną statystycznie różnicę pod względem wpływu na PFS.

Porównanie efektywności

. Porównując profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego PEMBR+CP z CP wykazano istotnie statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym zarówno ogółem jak i 3–5

stopnia. Dla tego porównania, w grupie leczonej CP, wykazano również istotną statystycznie większą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 15\%$  pacjentów: biegunki i bólu stawów ogółem, oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia płuc. Leczenie PEMBR+CP w porównaniu z monoterapią PEMBR, w podgrupie pacjentów z liczbą komórek z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , wiązało się ze istotną statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zaparc i nudności oraz immunologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5 pod postacią reakcji związanych z infuzją. Częstość duszności była wyższa w grupie stosującej się PEMBR w monoterapii.

Wytyczne kliniczne ESMO 2018 i NCCN 2019 wskazują, że w przypadku pacjentów niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  postępowaniem o najlepszej skuteczności jest terapia skojarzona pembrolizumabem oraz klasyczną chemioterapią opartą na platynie. W przypadku ekspresji PD-L1 powyżej 50% rekomenduje się monoterapię pembrolizumabem.

Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka płuca wskazują na zasadność jego stosowania (CADTH 2020, GBA, IQWiG 2019, SMC 2019). Rekomendacja NICE była pozytywna wyłącznie w ramach Cancer Drug Fund pod warunkiem ograniczenia czasu leczenia do 2 lat. W rekomendacjach wskazano na korzyść kliniczną ocenianego schematu (PEMBR + karboplatyna i paklitaksel/nab-paklitaksel) w porównaniu do standardowej chemioterapii w zakresie poprawy OS i PFS, z zastrzeżeniem o ograniczonych dowodach na skuteczność długoterminową. W rekomendacjach CADTH 2020, IQWiG 2019 oraz SMC 2019 stwierdzono ponadto, że brak jest dowodów na przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w porównaniu do stosowania pembrolizumabu w monoterapii w subpopulacji pacjentów z PD-L1  $\geq 50\%$ .

#### Problem ekonomiczny

W analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę opłacalności pembrolizumabu skojarzonego z karboplatyną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania z brakiem wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego. Zgodnie z oszacowaniami ICUR ( ) dla PEMBR+CP w porównaniu z samą chemioterapią zarówno w ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od ekspresji PD-L1, jak i w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  oraz z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  był ustawowego progu opłacalności kosztowej. Z kolei dla subpopulacji z ekspresją PD-L1: 1-49% wartość ICUR .

Analiza ekonomiczna stosowanie skojarzonego leczenia pembrolizumabem z chemioterapią w miejsce monoterapii pembrolizumabem w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych jest [REDACTED]. Analiza wrażliwości wykazała, iż analiza ekonomiczna obarczona jest licznymi niepewnościami wynikającymi zarówno z [REDACTED], braku długookresowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej technologii jak również brakiem badań bezpośrednio porównujących stosowanie PEMBR+CP z PEMBR podawanym w monoterapii w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane ze [REDACTED] z każdej analizowanej perspektywy [REDACTED] zarówno w populacji ogółem jak i w analizowanych subpopulacjach.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ . Analiza ekonomiczna wykazała, że [REDACTED], stosowanie pembrolizumabu [REDACTED] w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.

#### Uwagi Rady

Rada stoi na stanowisku, iż leczenie chorób nowotworowych przy pomocy kosztownych terapii, w szczególności immunoterapii, winno podlegać okresowej ocenie pod względem efektywności klinicznej i ekonomicznej. Każdy program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikacje.

#### **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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.66/2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)«”. Data ukończenia: 17 stycznia 2020 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