



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2017 r. w Polsce odnotowano 21 545 zachorowań z rozpoznaniem ICD-10: C34. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to najczęściej występujący podtyp, diagnozowany u 80-85% chorych. Z kolei najczęściej występującym typem histologicznym jest rak gruczolowy, rozpoznawany u 45% chorych. 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.

Zgodnie ze zleceniem pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ma stanowić I linię leczenia u pacjenta z rozpoznaniem zaawansowanego w stopniu IV gruczolowego raka płuc z rozsiewem do opłucnej i kości, EGFR (-), ALK (-), PD-L1 < 50%. Stan ogólny pacjenta jest bardzo dobry, nie ma on przeciwwskazań do leczenia lekami immunokompetentnymi, został zaś zakwalifikowany do paliatywnej radioterapii. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1).



Lek Keytruda w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Natomiast w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Lek ten w monoterapii można stosować także jako kolejną linię leczenia, po zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Aktualnie pembrolizumab (lek Keytruda) jest finansowany w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w pierwszej linii leczenia NDRP stopnia IV u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

W 2019 r. Agencja oceniała wniosek o włączenie do refundacji niniejszego produktu leczniczego w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny w terapii dorosłych pacjentów z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w ramach powyższego programu lekowego u pacjentów w IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których wykluczono obecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji genu ALK i ROS1 oraz określono poziom ekspresji PD-L1. Rada Przejrzystości warunkowo uznała za zasadną refundację leku Keytruda w dwóch modułach: u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ (jak dotychczas) oraz wspólnie z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 1-49%. Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w stosunku do subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i 1-49% (pod warunkiem obniżenia ceny lub pogłębienia RSS) oraz rekomendację negatywną w stosunku do leczenia pacjentów z ekspresją $\geq 50\%$ (bowiem wnioskowany schemat nie wykazuje istotnej statystycznej wyższej skuteczności od już refundowanego leczenia pembrolizumabem w monoterapii).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy zostało włączone m.in. podwójnie zaślepione badanie RCT III fazy KEYNOTE-189 (publikacje Ghandi 2018, Garassino 2020 i Gadgeel 2020). W subpopulacji PD-L1 1-49 % mediana OS w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 21,8 mies., a w grupie leczonej tylko chemioterapią 12,1 mies. Zaobserwowano także dłuższe przeżycie wolne od progresji: mediana 9,2 mies. vs. 4,9 mies.

Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawione w publikacji Frederickson 2019 wskazują z kolei, że leczenie skojarzone pembrolizumab + pemetreksed + związek platyny było istotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego m.in. od wszystkich schematów chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (wyniki HR wahające się od 0,42 do 0,61). Spośród czterech

porównywanych schematów, schemat z pembrolizumabem ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego (95,6%). Również w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazane leczenie skojarzone było lepsze od innych rozpatrywanych opcji.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 r. (uaktualnione w 2019 r.) wskazano, że terapią preferowaną w stosunku do chemioterapii opartej na platynie u osób z niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji w onkogenach, statusem sprawności 0-1 i PD-1L < 50%, jest kombinacja takiej chemioterapii z inhibitorem anty-PD-L1.

W wytycznych polskich PTOK z 2019 r. stwierdzono, że u pacjentów z NDRP IV stopnia w stadium uogólnienia, bez mutacji genu EGFR i PD-1L < 50%, w pierwszej linii leczenia powinno się podać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub – w uzasadnionych sytuacjach – z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych).

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 r. wskazano zaś, że u pacjentów z PD-L1 \geq 1-49% z wynikiem w kierunku m.in. EGFR i ALK negatywnym, w pierwszej linii preferowany jest schemat: karboplatyna lub cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab. Ten sam schemat stanowi preferowaną początkową terapię systemową dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuc, PD-L1 < 1%, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (pacjenci ze stanem sprawności 0-2).

Jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję podkreślił natomiast, że: „Stosowanie immunochemioterapii u chorych na gruczolakoraka płuca w stadium uogólnienia z ekspresją PD-L1 poniżej 50% i bez nieprawidłowości w genach EGFR oraz ALK i ROS1 może być rozważane, ale wskazania powinny uwzględniać charakterystykę kliniczną chorych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często (\geq 1/10) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią należą: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, łysienie, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję uznał relację korzyści do ryzyka stosowania leku jako: „trudną do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby

i zasięgu zmian nowotworowych. (...) Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłączonej immunoterapii lub chemioterapii”.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii lekiem jest wysoki.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Komparatorem dla ocenianej technologii może być tylko technologia refundowana (przede wszystkim chemioterapia dwulekowa oparta na pemetreksedzie ze związkiem zawierającym platynę). Nie zidentyfikowano natomiast nier refundowanego komparatora mogącego stanowić alternatywną technologię medyczną.

Uwagi Rady

W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – nie został on poddany chemioterapii – finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 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 opracowania nr: OT.422.66.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia”, data ukończenia: 24 czerwca 2020 r.