



Opinia nr 123/2020

z dnia 28 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Analiza kliniczna opiera się na jednym opisie przypadku (Maller 2019) dotyczącym dorosłego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię. Po podaniu pembrolizumabu u pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto badania obrazowe wykazały pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji. Pacjent nie doświadczył żadnych działań niepożądanych.

Należy jednak wspomnieć, że charakterystyka opisanego przypadku pacjenta nieznacznie odbiegała od charakterystyki populacji docelowej pod kątem obecności przerzutów (pacjent opisany w publikacji był w bardziej zaawansowanym stadium choroby) i poziomu ekspresji PD-L1 (w opisie przypadku występował wyższy poziom ekspresji). Ponadto we włączonym



badaniu u pacjenta stosowano pembrolizumab w monoterapii, natomiast w analizowanym wniosku o RDTL planowana terapia obejmuje pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, wobec czego skuteczność tych terapii może się różnić.

Podkreślenia wymaga jednak fakt, że rak tchawicy jest chorobą rzadką i nie został ustalony standard postępowania dla tego wskazania. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. tego schorzenia, jednak z opinii eksperta klinicznego wynika, że możliwe jest analogiczne podejście do terapii jak w przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, zaś w raku płuca pembrolizumab jest jedną z zalecanych technologii medycznych.

Mając na uwadze powyższe, jak również fakt wyczerpania możliwości terapii finansowanych ze środków publicznych, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie pembrolizumabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego tchawicy.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym tchawicy, podtyp brodawkowaty p16+ (możliwy związek nowotworu z HPV), którzy ze względu na rozległość nawrotu oraz otrzymane leczenie miejscowe (radiochemioterapia) nie kwalifikują się do ponownej radioterapii i/ lub leczenia chirurgicznego. Ponadto określono proponowany schemat leczenia: karboplatyna AUC6 + paklitaksel 200 mg/m² x 4 w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg co 3 tygodnie; po 4 cyklach leczenia kontynuacja w postaci pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór złośliwy tchawicy (ICD-10: C33) w postaci pierwotnej jest spotykany bardzo rzadko. Nowotwory tchawicy stanowią od 0,1% do 0,4% wszystkich chorób rozrostowych klatki piersiowej i w 60–83% przypadków mają złośliwy charakter.

Najczęstszym nowotworem tchawicy jest rak płaskonabłonkowy (SCC, ang. squamous cell carcinoma). Drugim co do częstości jest nowotwór wywodzący się z gruczołów ślinowych rak gruczołowo-torbielowaty (ACC, ang. adenoid cystic carcinoma). W analizie Piórek 2016 wśród chorych z nowotworem złośliwym tchawicy u 54% pacjentów rozpoznano raka płaskonabłonkowego, 24% raka gruczołowo-torbielowatego, a u 16 (22%) inne typy histopatologiczne. Natomiast w publikacji Napieralska 2016 odsetek chorych z typem SCC nowotworu tchawicy wynosił 63,8%, z typem ACC 15,5%, pozostałe typy 20,7%.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2013-2017 w Polsce zarejestrowano łącznie 154 przypadki zachorowań, oraz 141 zgonów oznaczonych kodem „C33 nowotwór złośliwy tchawicy”.

Typ histopatologiczny stanowi czynnik rokowniczy (histologia ACC koreluje z lepszym przeżyciem całkowitym). Inne czynniki, które korelowały z lepszym przeżyciem całkowitym to: operacja lub całkowita resekcja, radioterapia, stan węzłów chłonnych, stadium, ujemne marginesy dróg oddechowych i stan sprawności.

W publikacji Piórek 2016 w polskiej populacji (do badania włączono 74 chorych, w tym 54% z SCC) mediana przeżycia bez progresji (PFS) u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego wyniosła

21,3 miesiąca. U pacjentów niezależnie od typu histologicznego raka tchawicy u których stosowano radiochemioterapię lub radioterapię jako samodzielny metodę leczenia radykałnego mediana PFS wyniosła 21,3 miesiąca.

W badaniu epidemiologicznym Hararah 2019 opisano, że wśród chorych z SCC tchawicy 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 25% (populacja 532 pacjentów, USA). W subpopulacji chorych leczonych radiochemioterapią mediana OS wyniosła 26 miesięcy, a odsetek 5-letniego przeżycia 28%.

Alternatywne technologie medyczne

Nie zidentyfikowano wytycznych dotyczących leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy. Również w opinii załączonej do zlecenia MZ ekspert wskazuje, że „ze względu na rzadkość choroby, trudno jest zaproponować standard postępowania” a wnioskowaną technologię wybrano przez wzgląd na „analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca”.

Mając na względzie uwagę Konsultanta o analogii ocenianego wskazania do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca zdecydowano się na wskazanie jako ewentualnych komparatorów durwalumabu oraz skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu, które zalecają wytyczne dot. leczenia zaawansowanego raka płuc, w podtypie SCC. Należy jednak podkreślić, że leki te nie mają zarejestrowanego wskazania dot. leczenia raka tchawicy, w związku z czym byłyby stosowane off-label.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1 –ang. programmed death receptor 1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T.

Zgodnie zChPL, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia

komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stemcell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą;

- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu;
- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Biorąc pod uwagę powyższe należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label dla produktu leczniczego Keytruda.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeglądu odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do analizy (Maller 2019) stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta, mężczyzny z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię.

Skuteczność

Pacjent przeszedł lobektomię prawego płata górnego z powodu raka płaskonabłonkowego T2aN0M0 6 lat temu. Na marginesach chirurgicznych stwierdzono resztkowy rak płaskonabłonkowy. Ponadto stwierdzono ciężką dysplazję prawego oskrzela pnia głównego. Około 3 miesiące później biopsja z jego naskórka i lewego głównego oskrzela wykazała ognisko raka płaskonabłonkowego *in situ* oraz ciężką dysplazję. Od tego czasu chory był poddawany rutynowej bronchoskopii kontrolnej.

Pacjent początkowo był leczony terapią fotodynamiczną z porfimerem. W ciągu kilku kolejnych lat nawracająca miejscowo choroba skłoniła do kilku zabiegów z zastosowaniem terapii fotodynamicznej, kauteryzacji, a następnie napromienianiem wiązką zewnętrzną oraz krioterapii zwewnątrzoskrzelową koagulacją plazmą argonową. Pięć miesięcy temu zmiana stała się oporna na terapię, co było widoczne w wielu obszarach zmian śluzówkowych w drzewie tchawiczo-oskrzelowym. Na przykład w okolicy śródtchawicy zidentyfikowano obszar stwardnienia o długości około 3 cm. Wykonano biopsję potwierdzającą inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Operacji nie uznano za wskazaną. Pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa klatki piersiowej również ujawniła ognisko hipermetaboliczne w pobliżu poziomu ostrogi tchawicy, sięgające do proksymalnego lewego pnia głównego oskrzela. Zaobserwowano również przerzuty kostne do prawej panewki i prawej strony spojenia łonowego.

Analiza immunohistochemiczna pod kątem liganda programowanej śmierci 1 (PD-L1) przeprowadzona na próbkach biopsji pobranych 2 i 10 miesięcy przed leczeniem wykazała ekspresję PD-L1 na poziomie odpowiednio 95% i 90%. W związku z tym chory był leczony dożylnie 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie. Pacjent dobrze tolerował pembrolizumab i nie odczuwał skutków ubocznych związanych z leczeniem. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto pozytonowa tomografia emisyjna / tomografia komputerowa wykazała pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.

Bezpieczeństwo

W publikacji Maller 2019 wskazano jedynie, że pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych.

Zgodnie z ChPL Keytruda, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- w leczeniu skojarzonym z chemioterapią – 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;
- w monoterapii – niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy kwalifikowało się jedynie jedno badanie stanowiące opis przypadku, co stanowi dowód naukowy o niskiej jakości. Nie umożliwia on również porównania z komparatorami. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością.
- We włączonym badaniu u pacjenta stosowano pembrolizumab w monoterapii, natomiast w analizowanym wniosku o RDTL pacjent będzie przyjmował pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem.
- W odnalezionej publikacji u pacjenta zaobserwowano również przerzuty choroby nowotworowej do kości, co nie odpowiada populacji docelowej - opinia Konsultanta wojewódzkiego wskazuje, że nowotwór u pacjenta nie ma cech rozsiewu.
- W opisie przypadku pacjent wykazywał wysoki poziom ekspresji PD-L1 (90-95%), zaś w populacji docelowej oznaczony z guza poziom ekspresji PD-L1 niski (3%).

Wobec wyżej wymienionych ograniczeń skuteczność terapii podjętej w polskiej praktyce klinicznej może być inna niż wykazana w odnalezionej publikacji.

Efektywność technologii alternatywnych

Z uwagi na brak odnalezienia badań porównujących ocenianą technologię medyczną z wybranymi komparatorami, efektywność technologii alternatywnych przedstawiono w oparciu o dane z ChPL oraz wytycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu na podstawie ChPL Imfinzi

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1.

Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n = 476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n = 237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat) oraz statusu palenia tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzanego u nich poziomu ekspresji PD-L1.

Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła ≥1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła < 1%. Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR)=0,52 [95%CI: 0,42-0,65], p<0,0001]. W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,53-0,87], p=0,00251).

Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC \geq 1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC $<$ 1%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia ipilimumabu i niwolumabu na podstawie wytycznych NCCN 2020

W badaniu RCT III fazy CheckMate 9LA porównywano 1. linię leczenia niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z 2 cyklami chemioterapii z użyciem dwóch leków zawierających związki platyną z 4 cyklami samej chemioterapii u pacjentów z niepłaskonabłonkowym lub płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, z PS na poziomie 0 do 1 i bez mutacji EGFR lub fuzji ALK.

W przypadku płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami chemioterapią był paklitaksel z karboplatiną.

Wstępne wyniki wykazały, że mediana OS po zastosowaniu niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii wyniosła 15,6 miesiąca [95%CI: 13,9–20,0 mies.] w porównaniu z 10,9 miesiąca [95%CI: 9,5–12,5 mies.] dla chemioterapii niezależnie od histologii lub poziomu ekspresji PD-L1 (HR=0,66 [95%CI: 0,55–0,80]). Całkowity czas przeżycia był również istotnie różny między grupami na podstawie histologii lub PD-L1 poziomu ekspresji. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 38% w przypadku niwolumabu + ipilimumabu + chemioterapii w porównaniu z 25% w przypadku samej chemioterapii.

Poważne działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 25,4% pacjentów otrzymujących niwolumab + ipilimumab + chemioterapię w porównaniu do 15% pacjentów otrzymujących samą chemioterapię. W każdym ramieniu śmiertelność wynosiła 2% (niwolumab, ipilimumab, chemioterapia: 7/358; sama chemioterapia: 6/349).

W grupie niwolumab + ipilimumab + chemioterapia, zgony związane z leczeniem były skutkiem: ostrej niewydolności nerek spowodowanej chemioterapią, małopłytkowości, zapalenia płuc, toksyczności wątroby, zapalenia wątroby, biegunki, posocznicy i ostrej niewydolności nerek; zgony związane z leczeniem w ramieniu chemioterapii były efektem niedokrwistości, pancytopenii, gorączki neutropenicznej, niewydolności oddechowej, posocznicy płucnej i posocznicy. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (\geq 15%) były nudności, niedokrwistość, osłabienie i biegunka.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda) wynosi według wniosku załączonego do zlecenia MZ ██████████ PLN netto (██████████ PLN brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (130 011,36 PLN brutto).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Na podstawie przyjętych założeń koszt 3-miesięcznej terapii dla technologii alternatywnych oszacowano na

- ██████████ PLN brutto dla durwalumabu,
- 264 443,96 PLN brutto dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab.

Ograniczenia

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków. Dodatkowo koszty tych terapii są trudne do oszacowania ze względu na trudności z ustaleniem dawkowania we wskazaniu pozarejestryjnym, oraz brak

danych dotyczących masy ciała pacjenta (dawkowanie ustala się na podstawie masy ciała zarówno dla monoterapii durwalumabem, jak i terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W oparciu o dane z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie przypadków zachorowań w latach 2013-2017 na nowotwór złośliwy tchawicy ICD10: C33, oszacowano, że rocznie liczba chorych z rozpoznaniem C33 wyniesie około 31 przypadków (wszystkich typów histologicznych nowotworu). Według danych z polskich ośrodków odsetek występowania typu płaskonabłonkowego wynosi około 54-64% przypadków nowotworów tchawicy (Napieralska 2016, Piórek 2016). Do obliczeń przyjęto uśrednioną wartość z badań, tj. 59%. Na podstawie powyższych danych, liczebność populacji ze wskazaniem rak płaskonabłonkowy tchawicy oszacowano na 18 pacjentów rocznie.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 18 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie w zależności od źródła danych kosztowych:

- ██████████ PLN brutto przy uwzględnieniu danych wg zlecenia MZ,
- 2 340 204,48 PLN przy uwzględnieniu danych wg obwieszczenia MZ.

Ograniczenia

Powyższe obliczenia stanowią możliwy wariant maksymalny, gdyż nieznaną jest odsetek pacjentów, który w rzeczywistości mógłby stosować terapię pembrolizumabem. Należy mieć na względzie, że oceniane pierwotne nowotwory tchawicy są chorobą występującą rzadko, oszacowania liczebności populacji są obciążone dużym ryzykiem błędu i należy je traktować z ostrożnością na co wskazują autorzy cytowanych publikacji. Dodatkowo, powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku jak również czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych dot. leczenia zaawansowanego raka płuca, z uwagi na brak dedykowanych wytycznych dla raka tchawicy oraz opinię Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej wskazującą na „analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca”. Ponieważ w opinii Konsultanta opisano, że nowotwór u pacjenta nie ma cech rozsiewu założono, że pacjent, którego dotyczy wniosek znajduje się w III stopniu zaawansowania choroby. Odnaleziony wytyczne zostały wydane przez następujące organizacje:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2019
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology - ESMO 2017
- amerykańskie: National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020

Wytyczne PTOK 2019 dotyczące raka płuca w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniach IIIA (chorzy nieoperacyjni) oraz IIIB opisują, że chorzy powinni otrzymać radioterapię lub radiochemioterapię, ponadto „U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem”.

Wytyczne NCCN 2020 dotyczące leczenia NDRP w przypadku typu zaawansowanego lub przerzutowego SCC w początkowym leczeniu systemowym zalecają u chorych niemających przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 (z ekspresją PD-L1 na poziomie ≥ 1 -49%):

1) jako opcję preferowaną: karboplatyna + (paklitaksel lub ab-paklitaksel) + pembrolizumab,

2) inne rekomendowane: niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna,

3) użyteczne w określonych sytuacjach: niwolumab + ipilimumab lub monoterapia pembrolizumabem.

Wytyczne ESMO 2017 dla chorych z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym NDRP jako terapię z wyboru wskazują radiochemioterapię, a użycie inhibitorów PD-L1 jest opisane jako obecnie oceniane jako uzupełnienie standardu opieki.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2525.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) oraz raportu nr OT.422.108.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/