



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 47/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną pembrolizumabum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających pembrolizumabum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, opisanych w programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)”.

Uzasadnienie

W aktualnie obowiązującym programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)” nie ma możliwości zastosowania leczenia neoadjuwantowego. Opiniowana zmiana polega na wprowadzeniu do programu możliwości zastosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantnym czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB, IIIC, IIID.

Zalecenia do zastosowania neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu, znajdują się w wytycznych: NCCN 2024, ASCO 2023 i SITC 2023. W wytycznych ESMO 2023 jedynie wymienia się możliwe zastosowania terapii neoadjuwantowej w ramach prowadzonych badań klinicznych, w wytycznych Garbe 2022 wspomina się o prowadzonych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność stosowania terapii neoadjuwantowej. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2022 również w swoich wytycznych praktyki klinicznej wskazało na trwające badania nad zastosowaniem systemowego leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) w grupie chorych na czerniaki z klinicznymi przerzutami lokoregionalnymi.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dot. stosowania pembrolizumabu w terapii neoadjuwantowej odnaleziono 1 badanie randomizowane fazy II – SWOG 1801 Patel 2023. Odnaleziono dodatkowo 2 badania, w których stosowano pembrolizumab w ramach leczenia neoadjuwantowego w innym dawkowaniu. Brak badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Patel 2023 SWOG1801 Badanie randomizowane II fazy, otwarte, wieloośrodkowe (90 ośrodków z USA). Wykonano stratyfikację pod względem stadium choroby (IIIB, IIIC, IIID lub IV) i poziomu dehydrogenazy mleczanowej.

Do grupy neoadjuwantowo-adjuwantowej (NEOAJ) przydzielono 154 pacjentów, a do grupy adjuwantowej (AJ) 159 pacjentów. W grupie NEOAJ: podawano 3 dawki 200 mg neoadjuwantowego pembrolizumabu, następnie przeprowadzono zabieg chirurgiczny i kontynuowano 15 dawek 200 mg adjuwantowego pembrolizumabu (grupa neoadjuwantowo-adjuwantowa). Założono, że odstęp między ostatnią dawką neoadjuwantowego pembrolizumabu a operacją nie będzie dłuższy niż 5 tygodni.

W grupie AJ: najpierw przeprowadzono operację, a następnie podawano adjuwantowy pembrolizumab (200 mg dożylnie co 3 tygodnie przez łącznie 18 dawek) przez ok. 1 rok lub do nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych działań toksycznych (grupa adjuwantowa).

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,7 miesiąca. Odnotowano 105 przypadków wystąpienia zdarzeń (nawrót, progresja choroby lub zgon) (38 w grupie NEOAJ i 67 w grupie stosującej AJ). Przeżycie wolne od zdarzeń było dłuższe w grupie NEOAJ, niż w grupie AJ ($p=0,004$). EFS po 2 latach wyniósł 72% (95% CI: 64-80) w grupie NEOAJ, a w grupie AJ 49% (95%CI: 41- 59). W momencie odcięcia danych, stwierdzono 14 zgonów w grupie NEOAJ oraz 22 zgony w grupie AJ.

W grupie NEOAJ, 50 pacjentów ukończyło wszystkie cykle terapii adjuwantowej i u żadnego z nich nie odnotowano późniejszego nawrotu choroby. W grupie AJ, 38 pacjentów ukończyło wszystkie cykle leczenia adjuwantowego i u 4 z nich (11%) wystąpił późniejszy nawrót choroby.

Bezpieczeństwo:

Spośród 152 pacjentów w grupie NEOAJ, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 11 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane ze stosowaniem pembrolizumabu). Wśród 127 pacjentów, którzy przeszli operację po leczeniu neoadjuwantowym, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 9 (7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub 4. (uznane przez badaczy za związane z zabiegiem chirurgicznym).

Wśród 141 pacjentów z grupy AJ, którzy przeszli operację, dla których dostępne były dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, u 5 (4%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. (uznane przez badaczy za związane z operacją). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub wyższego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia adjuwantowego była podobna w obu grupach (12% w grupie NEOAJ

i 14% w grupie ADJ). W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano nowych objawów toksycznego działania pembrolizumabu, jak również nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.

Wyniki badania SWOG1801 wskazują, że czas podania inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI) w stosunku do zabiegu chirurgicznego może mieć duży wpływ na pacjenta, mimo że w obu grupach badawczych zastosowano tą samą substancję leczniczą. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń po 2 latach był o 23 punkty procentowe wyższy wśród chorych na czerniaka w stopniu III-IV, którzy otrzymali neoadjuwantowy pembrolizumab, a następnie adjuwantowy pembrolizumab, niż wśród chorych, którzy otrzymali sam adjuwantowy pembrolizumab. W grupie NEOADJ progresja choroby lub objawy toksyczne, skutkujące niemożnością poddania się operacji, wystąpiły u mniej niż 10% pacjentów. Korzyści ze stosowania leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem obserwowano we wszystkich podgrupach. Nie zostały jednak wyciągnięte wnioski dot. niektórych odrębnych podgrup. W badaniu wzięło udział 9 chorych na akralnego czerniaka i 4 chorych na czerniaka błony śluzowej, w związku z czym nie było możliwe stwierdzenie czy korzyści ze stosowania pembrolizumabu w neoadjuwancie byłyby różne dla tych podtypów czerniaka.

Wprowadzenie do refundacji możliwości zastosowania pembrolizumabu w ramach terapii neoadjuwantowej nie powinno spowodować wzrostu obciążenia na budżet płatnika publicznego, ponieważ suma podań pembrolizumabu nie zmienia się - czas terapii pembrolizumabem nie może być dłuższy niż 52 tygodnie. Zarówno w ramach wnioskowanej terapii neoadjuwantowej, jak i w ramach już refundowanej terapii adjuwantowej, refundowane jest podanie takiej samej ilości leku – 18 dawek po 200 mg pembrolizumabu.

Podsumowując, biorąc pod uwagę całość dostępnych danych oraz wytyczne kliniczne, Rada uznaje za niezasadne na tym etapie i w tym trybie dokonanie zmian w obowiązującym programie lekowym B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD- 10: C43)”. Terapia neoadjuwantowa jest obecnie nowym, badanym i przynoszącym obiecujące wyniki podejściem jednak z uwagi na nieliczne publikacje i fakt iż główne badanie jest w toku zdecydowano jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem (nazwa i numer opracowania; tytuł opracowania – np. opracowania nr: OT.422.1.10.2024; »Opracowanie dotyczące zastosowania pembrolizumabu we wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie programu lekowego: „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)“«; data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r.