



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 64/2024 z dnia 8 lipca 2024 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach
programu lekowego B.148 „Leczenie chorych
na raka endometrium (ICD-10: C54)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126 w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyścielającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki):

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący);*
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;*
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący).*

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 rak endometrium sq:

- *w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:*
- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowicznym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w leczeniu nawrotowego raka*

bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG).

- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (chyba, że wskazano inaczej):
 - goserelinum,
 - medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe).
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148) finansowaniem objęty jest dostarlimab. Lek ten udostępniany jest pacjentkom dorosłym:
 - z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
 - po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
 - ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

Przedmiotowa ocena dotyczy dodania pembrolizumabu (lek Keytruda) do aktualnie funkcjonującego PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne II fazy (eksperymentalne), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzone bez zaślepienia (open-label): KEYNOTE-158 i Bellone 2022. W badaniach tych przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. endometrial cancer) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Do porównania pośredniego z komparatorem – dostarlimabem wykorzystano dodatkowo wyniki z jednoramiennego badania GARNET, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w identycznym

wskazaniu. W ramach analizy klinicznej wykazano zbliżoną skuteczność stosowania obydwu terapii.

Według najnowszych dostępnych danych z badań KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, dla PEMBRO i DOS wynoszą odpowiednio: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) nie wykazała IS różnicy uzyskania ORR u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE), bez względu na stopień nasilenia, wystąpiło u odpowiednio: 76% i 83% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022.

Ryzyko wystąpienia TRAE u leczonych PEMBR, oszacowane w metaanalizie (fixed-model), wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%).

Do najczęściej występujących TRAEs (u >10% pacjentów), w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) należały: świąd (26%), zmęczenie (20%) biegunka (17%), bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%), wysypka (12%).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również:

- 5 badań obserwacyjnych: Bartl 2021, Bernard 2024, ECHO (publikacja Kelkar 2023), Manning-Geist 2022 i Toboni 2023.
- 8 opracowań wtórnych, w tym 5 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: Aravantinou-Fatorou 2021, Johnson 2023, Maiorano 2022, Peng 2022, Tinker 2023 oraz 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Dai 2022, Kok 2022, Yusof 2023, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium.

Wszystkie analizowane badania obserwacyjne (Bartl 2021, Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023) miały charakter retrospektywny, były oparte na danych zgromadzonych w odpowiednich rejestrach danych lub dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w wybranych ośrodkach. Ograniczeniem takiego sposobu zbierania informacji o pacjentach może być ograniczona ilość dostępnych informacji, brakujące dane, różnice w raportowaniu parametrów klinicznych. Autorzy większości analizowanych badań podali ograniczone informacje na temat wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej

włączonych populacji (dane na temat stanu sprawności wg ECOG podano tylko w dwóch badaniach - Bernard 2024, ECHO). W związku z tym możliwość szczegółowej oceny cech klinicznych i demograficznych analizowanych chorych pod kątem podobieństwa względem populacji docelowej niniejszej analizy była ograniczona. Z większości badań uwzględnionych w analizie, ekstrahowano dane wyłącznie dla pojedynczej podgrupy lub kohorty, spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej. Liczebność części z tych podgrup była niewielka (badanie Bartl 2021: N = 9; Manning-Geist 2022: N = 18), co ogranicza wiarygodność danych zaczerpniętych z tych badań.

Odnaleziono 7 dokumentów, wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym rakiem endometrium: Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (PTGO), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology z 2021 r. (ESGO - ESTRO – ESP), Spanish Society of Medical Oncology - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer z 2022 r. (SEOMGEICO), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO), British Gynaecological Cancer Society z 2021 r. (BGCS) oraz Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2023 r.

PTGO 2023 wskazuje, że u chorych z niepełną resekcją raka zaawansowanego miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min. 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia. Pacjentki dMMR/ MSI-H mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem. Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii skojarzonej: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych.

NCCN 2024 wskazuje, że w przypadku drugiej lub kolejnej linii leczenia można zastosować inne schematy chemioterapii, a w przypadku guzów dMMR/MSI-H dostarlimab. Także według SEOM-GEICO 2022 dostarlimab lub pembrolizumab mogą być zastosowane jako leczenie drugiego rzutu w przypadku raków z dMMR. Zgodnie z ESMO 2022 w przypadku niepowodzenia leczenia po podaniu platyny u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICI (blokadę punktów kontrolnych układu odpornościowego). ESMO 2022 wskazuje także, że dla tego wskazania zatwierdzono ostatnio również dostarlimab.

Wytyczne BGCS 2021 rekomendują, iż u pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać

za standardowe. Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu w przypadku nowotworu z dMMR, POLE (ang. Polymerase (DNA directed), epsilon, catalytic subunit) lub z dużym obciążeniem mutacją należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1. BGCS 2021 nie wymieniają konkretnych inhibitorów PD-1/PD-L1, ale zaznaczają, iż np. stosowanie dostarlimabu (badanie GARNET) pozwoliło uzyskać 42% odsetek obiektywnych odpowiedzi u 71 pacjentów.

Według ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel, a u pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. Wytyczne wskazują także na immunoterapię opartą na przeciwciałach anty-PD1 (pembrolizumab) w leczeniu drugiego rzutu raków z MSI/MMRd lub połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie oraz udział w badaniu klinicznym. ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie wymienia dostarlimabu wśród wskazanych inhibitorów PD-L1.

W wytycznych SITC 2023, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zaleca się monoterapię pembrolizumabem.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z uwzględnionymi danymi dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i [redacted] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest wyższy o [redacted] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Średni dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, bez uwzględnienia RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i [redacted] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest wyższy o [redacted] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [redacted], i [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty pembrolizumabu. W wariantcie z RSS, w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu, generowane będą [redacted] dla płatnika publicznego i wyniosą one: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Główne argumenty decyzji

- *brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami;*
- *niepewna efektywność kosztowa.*

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 2023 r., poz. 826 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.32.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: PL B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”; data ukończenia: 27.06.2024 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services sp. z o.o.