

Opinia nr 77/2020**z dnia 3 lipca 2020 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji****w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolakowy 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolakowy 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz charakter zlecenia, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolakowy 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zostało spełnione w populacji określonej wnioskiem. Mając na uwadze powyższe, wniosek nie spełnia wymogów ustawowych, co uniemożliwia wydanie pozytywnej opinii dla wnioskowanej technologii lekowej.

Ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 1 przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową (Frederickson 2019),

dwóch badań RCT (KEYNOTE-189 i KEYNOTE-021G) oraz jednego badania retrospektywnego Afzal 2018. Ponadto, problem decyzyjny w ocenianym przypadku należy uznać za trudny do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby i zasięgu zmian nowotworowych. Wniosek nie zawiera również informacji na temat chorób współistniejących, które mogłyby stanowić przeciwwskazania do zastosowania immunochemioterapii. Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłącznej immunoterapii lub chemioterapii”.

Odnalezione rekomendacje kliniczne, wymieniają wnioskowaną technologię lekową, jako możliwą do zastosowania we wnioskowanej populacji. Jednakże ze względu na możliwość zastosowania dostępnego leczenia, nie jest zasadne finansowanie przedmiotowej terapii ze środków publicznych w trybie Ratnkowego dostępu do technologii lekowych.

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 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, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

- NDRP – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków,
- drobnokomórkowego raka płuc – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków,
- rzadkie nowotwory płuca – rozpoznawane w < 5% przypadków.

Raki niedrobnokomórkowe rozwijają się wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat. W Polsce rak płuca stanowi 20% u mężczyzn i 10% u kobiet wszystkich nowotworów i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Dane dotyczące występowania ekspresji PD-L1 w komórkach NDRP są zróżnicowane. W prezentacji ASCO z 2015 r. wskazano, że ekspresja ta ogółem występuje w 72% komórek. Z kolei w publikacji McLaughlin 2016 odsetek ten oceniono na 25%.

Według dostępnych danych, mutacja genu EGFR występuje w około 17% gruczolakoraków, rearanżacja genu ALK występuje w 8% przypadków raka gruczolowego, natomiast ROS1 – w 6%. Dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych mutacji w niepłaskonabłonkowym NDRP ogółem są ograniczone.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ~10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko

~20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie ~40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, aktualny stan refundacyjny w Polsce oraz opis pacjenta przekazany z wnioskiem (pierwsza linia leczenia zaawansowanego w stadium IV gruczołowego raka płuca; pacjent dorosły bez mutacji w genie EGFR ani rearanżacji w genie ALK; brak wcześniejszego leczenia) można stwierdzić, że komparatorem dla ocenianej technologii są technologie refundowane (m.in. chemioterapia dwulekowa oparta na pemetreksedzie ze związkami zawierającym platynę), co w przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej. Nie zidentyfikowano nierefundowanego komparatora dla ocenianej technologii.

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 z ChPL, produkt leczniczy Keytruda jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- Czerniak:
w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):
w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 jest wskazany do stosowania 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 jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
W monoterapii jest wskazany do stosowania 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.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma):

w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell 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.

- Rak urotelialny:

w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma):

w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania 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 jest wskazany do stosowania 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.

- Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma):

w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

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

W ramach analizy dowodów naukowych dotyczących leczenia gruczołowego 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 odnaleziono następujące doniesienia:

- Pierwotne:

- KEYNOTE-189 (publikacje Ghandi 2018, Garassino 2020 i Gadgeel 2020) – podwójnie zaślepienie badanie RCT III fazy w układzie grup równoległych;

Mediana okresu obserwacji:

23,1 miesiąca (Gadgeel 2020) dla OS, PFS, ORR i DOR;

10,5 miesiąca (Garassino 2020) dla jakości życia i bezpieczeństwa.

Interwencje:

Grupa A: PEMBR (200 mg) + CIS (75 mg/m² pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m²) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMBR (200 mg) + PMX (500 mg/m²) co 3 tyg.;

Grupa B: PLC + CIS (75 mg/m² pc.) lub CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m²) iv. 1. dnia przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PLC + PMX (500 mg/m²) co 3 tyg.

Liczba pacjentów: łącznie 616: grupa A – 410 i Grupa B – 206.

- KEYNOTE-021G (publikacje Langer 2016 i Borghaei 2018) – badanie RCT II fazy w układzie grup równoległych

Mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca.

Interwencje:

Grupa A: PEMBR (200 mg) + CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m²) iv. przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PEMBR (przez 24 miesiące) + PMX w terapii podtrzymującej;

Grupa B: CRB (AUC 5 mg/ml/min) + PMX (500 mg/m²) przez 4 cykle 3-tygodniowe, następnie PMX w terapii podtrzymującej.

Liczba pacjentów: łącznie 123: grupa A – 60 i Grupa B – 63.

- Afzal 2018 – jednośrodkowe kohortowe retrospektywne badanie obserwacyjne;

Mediana okresu obserwacji: 4,99-12-85 miesiąca;

Interwencje:

Grupa A – CRB+PMX a następnie terapia podtrzymująca PMX (u 43% pacjentów);

Grupa B – CRB+PMX+PEMBR a następnie terapia podtrzymująca PEMBR+PMX (u 41% pacjentów);

Liczba pacjentów: łącznie 54: grupa A – 37 i grupa B – 17.

- Wtórne:

- Frederickson 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową.

Skuteczność kliniczna

Badanie KEYNOTE-189

Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych pod kątem TPS między grupą PEMBR+PP a grupą PP (chemioterapia oparta na pemetreksedzie i pochodnych platyny) zaobserwowano większe wydłużenie przeżycia całkowitego. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zarówno w populacji całkowitej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych pod kątem TPS między grupą PEMBR+PP a grupą PP zaobserwowano większe

wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic między badanymi grupami.

Jakość życia

Jakość życia została oceniona za pomocą skali QLQ-C30 GHS/QOL oraz czasu do pogorszenia (zdefiniowanego jako czas do pierwszego wyąpienia ≥ 10 -punktowego wzrostu w stosunku do wyniku podstawowego, potwierdzonego drugim wzrostem o ≥ 10 punktów od wartości wyjściowej).

Kluczowym punktem końcowym oceniającym jakość życia była średnia zmiana od wartości początkowej do 21 tygodnia leczenia w skali Q:Q-C30 GHS/QOL oraz czas do pogorszenia w złożonym punkcie końcowym (kaszel (kwestionariusz QLQ-LC13, pytanie 1), bólu w klatce piersiowej (kwestionariusz QLQ-LC13, pytanie 10), duszności (kwestionariusz (QLQ-C30, pytanie 8)).

Wspomagające punkty końcowe obejmowały zmianę średniej wyniku w stosunku do wartości początkowej oraz odsetki pacjentów: z poprawą stanu (poprawa o ≥ 10 punktów), którzy pozostali stabilni lub ich stan się pogorszył (pogorszenie o ≥ 10 punktów) od wartości wyjściowej do 12 i 21 tygodnia.

W stosunku do wartości wyjściowych wyniki w 12. tygodniu leczenia jakość życia w grupie PEMBR+PP poprawiła się o 1,0 pkt. w porównaniu do grupy PP, w której jakość życia spadła o 2,6 pkt. Średnia zmiana między badanymi grupami wynosiła 3,6 pkt i była istotna statystycznie.

W 21 tygodniu leczenia jakość życia w grupie PEMBR+PP wzrosła o 1,3 pkt natomiast w grupie PP spadła o 4 pkt. Średnia zmiana między badanymi grupami wyniosła 5,3 pkt i była istotna statystycznie.

Czas do pogorszenia

Mediana czasu do pogorszenia kaszlu, bólu w klatce piersiowej lub duszności w grupie PEMBR+PP nie została osiągnięta, natomiast w grupie PP wyniosła 7,0 m-cy (95%CI: 4,8; NO).

Badanie KEYNOTE-021G

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

Dla mediany okresu obserwacji: 23,9 miesiąca odnotowano zgon u 37% w grupie PEMBR+PP oraz u 56% w grupie PP (spośród 35 pacjentów z grupy PP 26 (74%) otrzymało immunoterapię jako drugą linię leczenia).

Wartość HR dla przeżycia całkowitego w 23,9 miesięcznym okresie obserwacji wyniosła 0,56 [95%CI: 0,32; 0,95].

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie PEMBR+PP, a w grupie PP wyniosła 21,2 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)

Progresja choroby została odnotowana u 38% w grupie PEMBR+PP oraz u 52% w grupie PP. Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie PEMBR+PP w porównaniu do grupy PP (HR=0,53 [95%CI: 0,31; 0,91]).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,0 miesięcy w grupie PEMBR+PP oraz 8,9 miesięcy w grupie PP. Szacowany 6-miesięczny odsetek przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 77% w grupie PEMBR+PP oraz 63% w grupie PP.

W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiąca), progresja choroby bądź zgon wystąpiły u 47% w grupie PEMBR+PP oraz u 68% w grupie PP – HR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,86].

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 24,0 miesiące w grupie PEMBR+PP oraz 9,3 miesiące w grupie PP.

Frederickson 2019

Przeżycie całkowite

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było istotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego od: wszystkich schematów chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny (wyniki HR wahające się od 0,42 do 0,61), wszystkich schematów składających się z chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny z bewacyzumabem (HR wahające się od 0,44 do 0,53) oraz obu rozpatrywanych schematach terapii trójlekowej zawierającej atezolizumab (HR wahające się od 0,56 do 0,62). Leczenie skojarzone pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny było nieistotnie statystycznie lepsze w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do wszystkich czterech rozpatrywanych schematów zawierających atezolizumab (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 1,01]).

Spośród porównywanych schematów, schemat pembrolizumab+pemetreksed+związek platyny ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego (95,6%). Dla pozostałych schematów leczenia prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem w zakresie przeżycia całkowitego wynosiło <1%, z wyjątkiem schematu czterolekowego zawierającego atezolizumab (paklitaksel+bewacyzumab+atezolizumab+związek platyny), dla którego prawdopodobieństwo to wyniosło 2,6%.

Skuteczność praktyczna

Badanie Afzal 2018

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i czas do wystąpienia odpowiedzi

W grupie leczonej PEMBRO w skojarzeniu z CRB+PMX w porównaniu do CRB+PMX wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby. Ponadto z treści publikacji Afzal 2018 wynika, że w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem obserwowane znamienne statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z progresją choroby (23,5% vs 83,8%).

Odpowiedź na leczenie

Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

BADANIE KEYNOTE-189

Z treści publikacji Gadgeel 2020 wynika, że 8 pacjentów (2%) zmarło w grupie PEMBR+PP oraz 2 pacjentów (2%) w grupie PP. AE bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u 99,8% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz u 99% w grupie PP. Natomiast AE o stopniu nasilenia 3-5 w grupie PEMBR+PP wystąpiły u 71,9 % pacjentów a w grupie PP u 66,8% pacjentów.

BADANIE KEYNOTE-021G

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) 10 pacjentów z grupy PEMBR+PP (16,9%) oraz 8 pacjentów z grupy PP (12,9%) doświadczyło przerwania leczenia jakiegokolwiek z przyjmowanych leków w związku z zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

Zgon związany z zastosowanym leczeniem

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zgony związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 1 pacjent (1%) w grupie PEMBR+PP (sepsa) oraz u 2 pacjentów (3%) z grupy PP (jednej przypadek pancytopenii i jeden przypadek sepsy).

Żadne dodatkowe zdarzenia niepożądane nie doprowadziły do śmierci.

Dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (08.08.2016 r.; mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 55 z 59 pacjentów (93%) w grupie PEMBR+PP oraz u 56 z 62 pacjentów (90%) w grupie PP, włączając w to odpowiednio 23 pacjentów (39%) i 16 pacjentów (26%), u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia.

W dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: 01.12.2017 r.; mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) 55 z 59 pacjentów (93,2%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 57 z 62 pacjentów (91,9%) w grupie PP doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były zmęczenie (38 z 59 pacjentów (64%) w grupie PEMBR+PP vs 25 z 62 pacjentów (40%) w grupie PP), nudności (odpowiednio: 34 pacjentów (58%) vs 27 pacjentów (44%)) oraz niedokrwistość (odpowiednio: 19 pacjentów (32%) vs 33 pacjentów (53%)).

Dodatkowo, innymi zdarzeniami niepożądanymi, w ramach których odnotowano co najmniej 10% różnicę w występowaniu pomiędzy porównywanymi grupami były: wysypka (odpowiednio: 16 pacjentów (27%) vs 9 pacjentów (15%)) oraz łysienie (8 pacjentów (14%) vs 2 pacjentów (3%)).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia

W momencie pierwszej daty odcięcia danych (mediana okresu obserwacji: 10,9 miesiąca) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia, które wystąpiły u co najmniej 3 pacjentów w obu porównywanych grupach były: niedokrwistość (7 pacjentów (12%) w grupie PEMBR+PP vs 9 pacjentów (15%) w grupie PP), spadek liczby neutrofilii (3 pacjentów (5%) w grupie PEMBR+PP vs 2 pacjentów (3%) w grupie PP), trombocytopenia (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 2 pacjentów (3%) w grupie PP), spadek liczby limfocytów (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP), neutropenia (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP) oraz sepsa (2 pacjentów (3%) w grupie PEMBR+PP vs 1 pacjentów (2% w grupie PP).

W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 23,9 miesiące) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o nasileniu 3 lub wyższego stopnia wystąpiły u 24 pacjentów (40,7%) w grupie PEMBR+PP w porównaniu do 17 pacjentów (27,4%) w grupie PP.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Keytruda 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.

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących innych działań niepożądanych niż opisane w ChPL Keytruda.

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 we wnioskowanym wskazaniu, należy uznać, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert kliniczny relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: „trudną do określenia, ponieważ wnioskodawca nie przekazał informacji na temat obecności objawów oraz dynamiki choroby i zasięgu zmian nowotworowych. Wniosek nie zawiera również informacji na temat chorób współistniejących, które mogłyby stanowić przeciwwskazania do zastosowania immunochemioterapii. Należy pamiętać, że immunochemioterapia jest postępowaniem obciążonym większym ryzykiem powikłań w porównaniu do wyłącznej immunoterapii lub chemioterapii”.

Drugi z ankietowanych ekspertów klinicznych wskazał, na wyniki badań przytoczone w opracowaniu.

Ograniczenia analizy

Badanie KEYNOTE-189:

- pacjenci, którzy nie mogli być ocenieni ze względu na PD-L1, byli włączani w podgrupę pacjentów z <1% (byli oni wyłączeni z analizy efektywności wykonywanej według PD-L1);
- ocena odpowiedzi nie była możliwa u wszystkich pacjentów. 2,4% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 3,9% w grupie komparatora nie oceniono wg kryteriów RECIST wersja 1.1., a kolejnych 4,1% vs 8,3% nie miało oceny z powodu śmierci, wycofania zgody, utraty z obserwacji lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- cross-over oraz stosowane kolejne linie leczenia w badaniu mogą zaburzyć dalsze wyniki dotyczące przeżycia.

Badanie KEYNOTE-021G:

- do badania włączono pacjentów również z innym nowotworem niż gruczolowy rak płuca – 3% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 11% pacjentów w grupie PP miało niepłaskonabłonkowego raka nie drobnokomórkowego nieokreślonego i dodatkowo 2% pacjentów w grupie PP miało raka płuca z dużych komórek;
- do badania włączono pacjentów również z innym stadium zaawansowania nowotworu niż stadium IV – 2% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 3% pacjentów w grupie PP miało stopień zaawansowania nowotworu IIIB i dodatkowo 2% pacjentów w grupie PP miało stopień zaawansowania nowotworu IIIA;
- wcześniejszą terapię systemową (neo)adjuwantową otrzymywało 7% pacjentów w grupie PEMBR+PP oraz 8% pacjentów w grupie PP.

Badanie Afzal 2018:

- nie wykluczano pacjentów z historią wcześniejszej chemioterapii lub innym nowotworem co jest niezgodne z wnioskiem (pacjent wcześniej nieleczony);
- ocenę PD-L1 wykonano u ok 52% pacjentów z powodu braku dostępnych, odpowiednich tkanek;

- u pacjentów leczonych PEMBR+CBR+PMX w porównaniu z grupą komparatora obserwowano mniejszy odsetek pacjentów z PD-L1>50% (18% vs 24%);
- obserwowano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami w charakterystykach wejściowych pacjentów;
- w ocenianej grupie obserwowano wyższy odsetek mężczyzn (65% vs 35%, p=0,042) oraz niższy odsetek pacjentów, którzy zmarli (18% vs 51%, p=0,03), którzy rozpoczęli nowe terapie po progresji (0% vs 49%, p=<0,001) i którzy mieli stereotaktyczną radiooperację z powodu przerzutów do mózgu (17% vs 83%, p=0,013) w porównaniu z komparatorem;
- mała liczba uczestników (N=54) oraz krótkie okresy obserwacji, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między porównywanymi terapiami (mediana 12,85 vs 4,99 miesięcy).

Efektywność technologii alternatywnych

Brak technologii alternatywnej.

Ocena konkurencyjności cenowej

Lek Keytruda jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach.

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Keytruda za opakowanie jednostkowe wynosi ██████████ zł. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wynosi ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ koszt według Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

Jeden z ekspertów klinicznych (KK w dz. onkologii klinicznej), ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3 400 chorych.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 3400 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network;
- ESMO 2018 – European Society for Medical Oncology;
- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku wskazano, że preferowaną terapią (zamiast chemioterapii opartej na platynie) u osób z niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji w onkogenach,

statusem sprawności 0-1 i PD-1L <50% jest kombinacja chemioterapii opartej na platynie z inhibitorem anty-PD-L1.

W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku wskazano, że w u pacjentów z NDRP IV stopnia w stadium uogólnienia, bez mutacji genu EGFR i PD-1L <50% w I linii leczenia, powinno się w pierwszej linii leczenia 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 roku wskazano, że u pacjentów z PD-L1 $\geq 1-49\%$ i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny w pierwszej linii preferowany jest schemat (karboplatyna lub cisplatyna)+pemetreksed+pembrolizumab. U pacjentów z PD-L1 <1% i wynik w kierunku m.in. EGFR, ALK negatywny - preferowana początkowa terapia systemowa dla pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem płuc, bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1 (pacjenci ze stanem sprawności 0-2) to pembrolizumab/karboplatyna/pemetreksed lub pembrolizumab/cisplatyna/pemetreksed.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.662.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 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, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.), 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 oraz 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Data ukończenia: 24 czerwca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/