



## Opinia nr 5/2017

z dnia 23 listopada 2017 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego 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 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem pembrolizumabu we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego.

Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący badania odpowiadającego wnioskowanej interwencji (stosowania pembrolizumabu w populacji pediatrycznej chorych z czerniakiem) Keynote 051. Jednakże nie zostało jeszcze ono ukończone, a w abstrakcie nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu.

Odnaleziono 1 randomizowane badanie przeprowadzone w populacji dorosłej, w której to wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej oraz odpowiedzi częściowej. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia.



Wytyczne kliniczne wskazują, że schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u dorosłych mogą zostać zaadaptowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Takie samo stanowisko przedstawił w swojej Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert wskazał, że tak jak w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, także u młodocianych możliwe jest stosowanie immunoterapii pembrolizumabem.

W związku z powyższym można sądzić, że wyniki przedstawione dla populacji dorosłej mogą mieć odzwierciedlenie w populacji pediatrycznej.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzenia roztworu do infuzji o 50 mg we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD10: C 43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 2017 r. poz. 1938).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej.

Czerniak u dzieci występuje rzadko, szczególnie przed okresem dojrzewania. Pacjenci pediatryczni stanowili jedynie 1,3% przypadków wśród wszystkich pacjentów, u których stwierdzono czerniaka, z czego 79% przypadków stwierdzono u młodzieży, natomiast jedynie 0,3-0,5% pacjentów to dzieci poniżej 10 roku życia. Pomimo iż ten typ nowotworu u dzieci jest rzadki, ciągle rośnie liczba nowych przypadków.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Międzynarodowe i europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u dorosłych mogą zostać zaadaptowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Ekspert kliniczny wskazał, że tak jak w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, także u młodocianych możliwe jest stosowanie immunoterapii (niwolumab, ipilimumab) lub leków anty BRAF/MEK (np. dabrafenib z trametynibem). Dodatkowo, w przypadku niepowodzenia w/w metod ekspert wskazał, że możliwe jest zastosowanie chemioterapii w postaci dakarbazyny, ale zaznaczył, że jest to postępowanie o niewielkiej wartości.

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla pembrolizumabu należy uznać niwolumab i ipilimumab, które są refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w II linii.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pembrolizumab (PEMBR) poprzez oddziaływanie na receptor programowej śmierci komórki 1 (PD-1) wpływa na limfocyty T, które są odpowiedzialne między innymi za odpowiedź przeciwnowotworową.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda, jest wskazana do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny z badania klinicznego I/II fazy Keynote 051 (publikacja Georger 2017). Badanie to ocenia skuteczność pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dzieci. Zakończenie badania przewidziane jest na styczeń 2019 r. Jest to nierandomizowane badanie prowadzone metodą otwartą, w którym udział bierze 369 pediatrycznych pacjentów (dzieci powyżej 6 miesiąca życia i poniżej 18 roku życia) z zaawansowanym czerniakiem lub zaawansowanymi/ nawrotowymi/ opornymi na leczenie stałymi guzami lub nawrotowym/opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina - rrcHL.

W abstrakcie konferencyjnym badania Keynote 051 nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu dla populacji pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka jak również wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dla badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w ocenianej populacji pediatrycznej.

W związku z powyższym przedstawiono wyniki zawarte w karcie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych. Gdzie skuteczność oparto o dwa badania:

- Keynote 001 – randomizowane, niezaślepienie badanie przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy stosowali wcześniej ipilimumab (89 pacjentów) lub nie byli poddawani leczeniu ipilimumabem (51 pacjentów).
- Keynote 002 – randomizowane, niezaślepienie badanie przeprowadzone u pacjentów (N=540) z zaawansowanym czerniakiem po stosowaniu pembrolizumabu vs standardowa chemioterapia.

### Skuteczność

#### Keynote 001

Zgodnie z wynikami badania Keynote 001 mediana okresu obserwacji wyniosła 8 miesięcy, a leczenie wciąż otrzymywało 42% pacjentów. W tym czasie w obu grupach nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

Po 12 miesiącach 60% uczestników badania z grupy, w której pacjenci byli wcześniej leczeni ipilimumabem oraz 72% pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia ipilimumabem, pozostawało przy życiu. Według wyników badania KEYNOTE 001 po 12 miesiącach odnotowano 57% progresji w grupie wcześniej leczonej oraz 50% progresji w grupie, w której pacjenci nie otrzymali uprzednio terapii ipilimumabem. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła odpowiednio 4,9 miesiąca (zakres 2,8 do 8,3 miesiąca) u wcześniej leczonych i 5,5 miesiąca (zakres 2,8 do 14 miesięcy) w drugiej grupie.

Odsetek osób w grupie, która otrzymywała wcześniejsze leczenie ipilimumabem, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 8% niższy niż w grupie pacjentów nie uzyskujących wcześniejszej terapii (25% vs 33%). Odpowiedź całkowitą odnotowano u 3% pacjentów uprzednio leczonych ipilimumabem oraz u 10% pacjentów z grupy, w której wcześniej nie stosowano inhibitora CTLA-4.

W części ChPL Keytruda dotyczącej skuteczności przedstawiono także dane na temat czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, które zostały zebrane od pacjentów z wystąpieniem odpowiedzi potwierdzonej w niezależnej ocenie, rozpoczynając od daty kiedy odpowiedź odnotowano po raz pierwszy. W grupie gdzie stosowano wcześniej leczenie oparte na ipilimumabem, ilość takich pacjentów wynosiła 22, natomiast w drugiej grupie ocenie poddane 17 pacjentów.

#### Keynote 002

Zgodnie z wynikami badania Keynote 002 mediana okresu obserwacji wyniosła 10 miesięcy (8-12 miesięcy). W tym czasie 73 (41%) pacjentów z grupy gdzie stosowano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg pozostawało przy życiu oraz 78 z grupy gdzie stosowano chemioterapię. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia. Według wyników badania KEYNOTE 002 w okresie obserwacji odnotowano 72% progresji w grupie interwencji oraz 87% progresji w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 2,8 do 3,8 miesiąca) w grupie gdzie stosowano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg oraz 2,7 miesiąca (zakres 2,5 do 2,8) miesięcy w grupie chemioterapii. Współczynnik hazardu względnego (HR – ang. *hazard ratio*) przeżycia wolnego od progresji dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia wynosił 0,57 (0,45;0,73) i był istotny statystycznie.

W badaniu Keynote 002, wykazano również, że stosowanie PEMBR w porównaniu z chemioterapią wiąże się z istotnie statystycznie:

- Ponad pięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia ogólnej odpowiedzi – RR=5,26 (95% CI: 2,41; 11,48);
- prawie pięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi częściowej – RR=4,83 (95% CI: 2,20; 10,61).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla odpowiedzi całkowitej.

#### *Bezpieczeństwo*

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg w porównaniu do chemioterapii zostało ocenione w badaniu Keynote 002. Zgodnie z jego wynikami stosowanie PEMBR w porównaniu z chemioterapią wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 59% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem 3 i 4 stopnia – ryzyko względne wynosiło (RR – ang. *relative risk*) 0,41 (95% CI: 0,25; 0,66).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 2799 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem lub NDRP przyjmujących trzy różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: zmęczenie (24%), wysypka (19%), świąd (18%), biegunka (12%), nudności (11%) i ból stawów (10%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały: działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt Keytruda jest wskazany do stosowania:

- U dorosłych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem;

- W leczeniu nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji.

Wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (populacja pediatryczna vs osoby dorosłe). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została jeszcze oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W abstrakcie konferencyjnym podano informację, że randomizowane badanie KEYNOTE 051, w którym ustala się zalecaną dawkę oraz oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu czerniaka u pediatrycznych pacjentów (w szczególności u pacjentów, u których wystąpiła oporność na inne dostępne technologie lekowe), jest w toku.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, nie jest znana skuteczność oraz bezpieczeństwo omawianego leku w populacji pediatrycznej. Jedyne badanie w tej populacji (Keynote 051) nie zostało jeszcze ukończone, a w abstrakcie konferencyjnym nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wyniki dla dotyczące nivolumabu (NIVO) oraz ipilimumabu (IPI) zaczerpnięto z Rekomendacji nr 1/2016 z dnia 8 stycznia 2016 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'4 ml, Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania do infuzji, 10 mg/ml, a'10 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych”. Przedstawione poniżej wyniki stanowią agregację wyników z ramion niwolumabu lub ipilimumabu z różnych badań. Dla poszczególnych punktów końcowych otrzymano następujące wyniki:

- mediana przeżycia całkowitego:
  - NIVO: 15,64 miesiąca (95% CI: 13,83; 17,45) – wynik metaanalizy;
  - IPI: 9,52 miesiąca (95% CI: 8,23; 10,81) – wynik metaanalizy;
- mediana przeżycia wolnego od progresji:
  - NIVO:
    - 4,67 miesiąca (95% CI: 2,33; 6,51) – wynik z badania Weber 2015;
    - 9,7 miesiąca (95% CI: 1,8; 16,4) – wynik z badania Topalian 2012\_2014;
  - IPI: 2,86 miesiąca (95% CI: 2,76; 3,02) – wynik z badania Hodi 2010.
- czas do wystąpienia ORR:
  - NIVO: mediana wśród pacjentów, u których wystąpiła ORR wynosiła 2,1 miesiąca (95% CI: 1,6; 7,4) – wynik z badania Weber 2015;
  - IPI: średnia wynosiła 3,18 miesiąca (95% CI: 2,75; 3,60) – wynik z badania Hodi 2010;
- mediana czasu trwania ORR:
  - NIVO: nie osiągnięto mediany wśród pacjentów, u których wystąpiła ORR, przedział ufności (95%) wynosił od 1,4 miesiąca do 10,0 miesięcy – wynik z badania Weber 2015;

- IPI: 75 tygodni (95% CI: 40,1; 115,4) – wynik z badania Hodi 2010;
- proporcja ORR:
  - NIVO: 0,41 (95% CI: 0,18; 0,67) – wynik z badania Topalian 2012\_2014;
  - IPI: 0,08 (95% CI: 0,03; 0,16) – wynik z badania Wolchok 2010.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Keytruda jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną pembrolizumab. Cena netto opakowania jednostkowego (1 ampułka - 50 mg) wskazana we wniosku to ██████ zł. Wartość netto 3-miesięcznej terapii oszacowany przez wnioskodawcę jako koszt czterech opakowań (4 x 50 mg.) wynosi ██████

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla pembrolizumabu należy uznać niwolumab i ipilimumab, które są refundowane w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w II linii.

Wybór komparatorów jest spójny z analizą weryfikacyjną, która dotyczyła programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”. Do obliczeń we wnioskowanym wskazaniu uznano, że masa pacjenta pediatrycznego z chorobą nowotworową wynosi 24 kg. Dane te zaczerpnięto z siatki centylowej dla dzieci w wieku 7 lat (co odpowiada wiekowi pacjenta z wnioskowanego wskazania).

Kwartalny koszt brutto pembrolizumabu zgodny z listą leków refundowanych wynosi 35 tys. PLN. Natomiast kwartalny koszt, podany w złożonym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wniosku wynosił ██████ zł. Koszt kwartalnego leczenia alternatywnego z perspektywy NFZ to (biorąc pod uwagę aktualne ceny z wykazu refundowanych leków):

- 31,5 tys. zł – niwolumab,
- 121 tys. zł – ipilimumab,
- 806,19 zł – dakarbazyna.

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

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie analizy weryfikacyjnej, która dotyczyła programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”. Założono, że wnioskowana populacja wyniesie 8 pacjentów rocznie.

Koszt pembrolizumabu w ujęciu kwartalnym zgodnie ze wnioskiem wynosi ██████ zł natomiast w ujęciu rocznym ██████ zł, natomiast zgodnie z listą leków refundowanych 282 tys. zł w ujęciu kwartalnym i 1, 13 mln zł w ujęciu rocznym. Koszty roczne należy rozumieć jako górne oszacowanie na podstawie liczby pacjentolat terapii pembrolizumabem w polskiej pediatrycznej populacji pacjentów z czerniakiem, których rzeczywista realizacja wydaje się mało prawdopodobna.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych wydanych po rejestracji pembrolizumabu:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
- National Cancer Institute (NCI) 2015;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014.

Wszystkie wymieniały pembrolizumab jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu czerniaka w stadium III lub IV.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.10.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4678.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego 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. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 377/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9) oraz raportu nr OT.422.3.2017 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego (ICD-10 C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych