



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab), u pacjenta z guzem trzustki powodującym ucisk na zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, z rozrostem nowotworowym w okolicy górnej odbytnicy i pogranicza esiczo-odbytniczego. W badaniu histopatologicznym: adenocarcinoma tubulare. W BAG wątroby: inwazyjny rak gruczołowy o immunofenotypie: CDX(+), TTF(-), CK20 (ogniskowo, słabo +), CK7(-), CK19(+). Prawdopodobny punkt wyjścia z jelita grubego, wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki.

Dotychczas zastosowane leczenie: 2x protezowanie dróg żółciowych, od 14.08.2019 mFOLFIRINOX (początkowo zmniejszenie zmian, w 12.2019 progresja), radioterapia 30 Gy/10 fr (zakończona 29.02.2020); od 21.01.2020 gemcytabina 1 000 mg/m² w monoterapii od dnia 06.05.2020 dodano DDP 25 mg/m² (w 07.2020 progresja).

Wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-).

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5 700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1 800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności,



odpowiednio: 6,1/100 tys./rok i 2,7/100 tys./rok. Rak odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wieloogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nowotwór złośliwy trzustki jest nowotworem o bardzo dużej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń. Tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym 5 lat przeżywa 10–25% chorych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: KEYNOTE-164 (pacjenci z nowotworami jelita grubego leczeni pembrolizumabem) oraz KEYNOTE-158 (pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym trzustki i jelita grubego leczeni pembrolizumabem), w których włączano pacjentów z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR zdiagnozowanymi również u wnioskowanego pacjenta.

KEYNOTE-164 (rak jelita grubego).

Kohorta A – pacjenci po ≥ 2 liniach standardowej terapii systemowej;

Kohorta B - pacjenci po ≥ 1 linii standardowej terapii systemowej;

ORR wystąpił u 20 (33%) pacjentów z kohorty A (N=61), w tym u 2 (3%) CR i u 18 (30%) PR. ORR wystąpił u 21 (33%) pacjentów z kohorty B (N=63), w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR. W podgrupie pacjentów po ≥ 3 liniach terapii systemowej, ORR wystąpił u 7 (26%) chorych w kohorcie A oraz u 5 (26%) chorych w kohorcie B.

W momencie zakończenia zbierania danych:

- PFS wystąpił u 42 (69%) pacjentów z kohorty A. Mediana PFS wynosiła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,1-8,1 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 34% i 31% pacjentów z kohorty A. Mediana OS w kohorcie A wynosiła 31,4 miesiąca (95%CI: 21,4 – nie osiągnięto),

a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 72% i 55% pacjentów z kohorty A;

- PFS wystąpił u 39 (62%) pacjentów z kohorty B. Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,1-18,9 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 41% i 37% pacjentów z kohorty B. Mediana OS w kohorcie B nie została osiągnięta (95%CI: 19,2 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 76% i 63% pacjentów z kohorty B

KEYNOTE-158 (rak trzustki).

W grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22): CR zaobserwowano u 1 pacjenta, PR zaobserwowano u 3 pacjentów, ORR wyniósł 18,2% (95%CI: 5,2% – 40,3%), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. – 16,0+ mies.), mediana PFS wyniosła 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. – 3,4 mies.), a mediana OS wyniosła 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. – 9,8 mies.).

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, do progresji choroby doszło u 160 (68,7%) pacjentów, mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 2,4 mies. – 4,9 mies.), natomiast estymowany 12-miesięczny PFS i 24-miesięczny PFS wyniosły kolejno 33,9% i 29,3%. W momencie wykonania analizy statystycznej odnotowano 113 (48,5%) zgonów, mediana OS wyniosła 23,5 mies. (95% CI: 13,5 mies. – nie osiągnięto), natomiast estymowany 12-miesięczny OS i 24-miesięczny OS wyniosły kolejno 60,7% i 48,9%.

Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 23 (9,9%) pacjentów, natomiast odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano u 57 (24,5%) pacjentów (na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 34,3% (95% CI: 28,3% - 40,8%). Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,1 mies. (zakres: 1,3 mies. – 10,6 mies.), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. – 31,3+ mies.) do czasu wykonania analizy statystycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

KEYNOTE-164 (Rak jelita grubego).

W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE) w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 38 (62%) pacjentów, z czego u 10 (16%) pacjentów wystąpiły powiązane z terapią AE (TRAEs) w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ($\geq 10\%$): bóle stawów i nudności (po 16%), biegunka, astenia i świąd (po 13%) oraz zmęczenie (10%). Najczęstsze TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia: zmęczenie (3%), astenia (2%).

W kohorcie B (N=63) AE w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 44 (70%) pacjentów, z czego u 8 (13%) pacjentów wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ($\geq 10\%$): zmęczenie i niedoczynność tarczycy (17%), nadczynność tarczycy, bóle stawów i biegunka (11%). W tej kohorcie nie wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia.

KEYNOTE-158 (rak trzustki).

Nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji z rakiem trzustki.

W całej populacji badania TRAEs wystąpiły u 151 (64,8%) pacjentów. Ciężkie TRAEs zaobserwowano u 18 (7,7%) pacjentów, natomiast u 22 (9,4%) pacjentów przerwano leczenie z powodu TRAEs. Najczęstszymi TRAEs (dowolnego stopnia) były: zmęczenie (n=34; 14,6%), świąd (n=30; 12,9%), biegunka (n=28; 12,0%) i astenia (n=25; 10,7%).

TRAEs stopnia 3. do 5. wystąpiły u 34 (14,6%) pacjentów. Najczęstszymi TRAEs stopnia 3. były: wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (n=4; 1,7%) i zapalenie płuc (n=3; 1,3%). TRAEs stopnia 4. zaobserwowano u 3 (1,3%) pacjentów. TRAE stopnia 5. wystąpiło u jednego pacjenta w postaci zapalenia płuc.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

W celu porównania kosztów leczenia pembrolizumabu i technologii alternatywnej – niwolumabu zestawiono koszty porównywanych technologii. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu (odpowiednio: ██████████ zł (cena na podstawie wniosku MZ), 130,0 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ) vs 96,6 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbyticy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą ██████████

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak odbytnicy/jelita grubego.

Wytyczne ESMO 2016 wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (m.in. inhibitorów PD-1: pembrolizumabu i niwolumabu). Wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu i nie wskazują natomiast badań dla niwolumabu.

Rak trzustki

Żadne z wytycznych nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów trzustki. Polskie wytyczne PPC 2019 i PTOK 2015 oraz ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017 i 2019), a także wersja wytycznych dla pacjenta ESMO 2018, wskazują że w przypadku nowotworu trzustki z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX.

Leczenie przerzutowych nowotworów odbytnicy i trzustki jest wskazaniem off-label niwolumabu, w związku z czym ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą tej cząsteczki powyższych wskazań, nie została przedstawiona w ChPL preparatów niwolumabu.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.138.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby”, data ukończenia 4 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sharp & Dohme B.V.