



## Opinia nr 150/2020

z dnia 10 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby 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 z późn zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu.

Pembrolizumab nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne dot. leczenia raka trzustki, natomiast wytyczne dot. leczenia raka jelita grubego wskazują na możliwość zastosowania w tym wskazaniu inhibitorów punktów kontrolnych (do których należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab) jako opcję w przypadku niestabilności mikrosatelitarnej, na którą również wskazano w zleceniu Ministra Zdrowia.

Jednak oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończone, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów. Mediana PFS w badaniu prezentującym wyniki dla subpopulacji z rakiem trzustki (KEYNOTE-158) wyniosła 2,1 mies., zaś w badaniu dot. chorych z rakiem jelita grubego (KEYNOTE-164) w zależności od analizowanej kohorty - 2,3 miesiąca (pacjenci po  $\geq 2$  liniach standardowej



terapii systemowej) lub 4,1 miesiąca (pacjenci po  $\geq 1$  linii standardowej terapii systemowej). Należy zauważyć, że poza niespójnością populacji wnioskowanej i uczestniczącej w badaniach, dowody naukowe nie dostarczają danych dot. długookresowej efektywności terapii – badania są w toku i stanowią wczesny etap prób klinicznych, zaś wnioski z tego rodzaju dowodów należy traktować z ostrożnością.

Z uwagi na powyższe w ocenie Prezesa Agencji finansowanie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu nie jest uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z rakiem jelita grubego i rakiem trzustki w stadium uogólnienia, z obecnymi przerzutami w wątrobie, w dobrym stanie ogólnym. Wobec nie do końca jednoznacznie wskazanego punktu wyjścia zmian wtórnych w wątrobie nie jest możliwe zakwalifikowanie do leczenia w programach lekowych oraz do badań klinicznych. Potwierdzono również wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej i na tej podstawie wnioskowane jest zastosowanie pembrolizumabu.

Ponadto określono historię leczenia obejmującą protezowanie dróg żółciowych i terapię systemową (mFORFINOX, gemcytabina, cisplatyna).

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

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy dwóch lokalizacji nowotworu.

#### **Rak trzustki (ICD-10: C25)**

To nowotwór, który najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wielogniskowy (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 o bardzo dużej złośliwości, cechujący 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.

Według stanowiska eksperta przygotowanego na potrzeby oceny leku Onivyde (OT.422.15.2018), skutkiem następstw raka trzustki z przerzutami do wątroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, brak łaknienia, biegunkę, osłabienie i wyniszczenie

#### **Rak odbytnicy (ICD-10: C20)**

To jedna z postaci raka jelita grubego (CRC, ang. colorectal cancer), których powstanie warunkuje wiele czynników, jednak głównie są to czynniki genetyczne i środowiskowe. Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet).

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8 u mężczyzn i 5,6/10<sup>5</sup>/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio: 6,1/10<sup>5</sup>/rok i 2,7/10<sup>5</sup>/rok. Raki odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia.

W opiniach ekspertów przygotowanych na potrzeby oceny leku Stivarga (regorafenib) w zbliżonym wskazaniu do aktualnie ocenianego, tj. wskazaniu rak odbytnicy (nr OT.422.6.2018) wskazano, że skutkiem następstw raka odbytnicy są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

W dodatkowych informacjach w zleceniu MZ wskazano na występowanie **niestabilności mikrosatelitarnej** (MSI, ang. microsatellite instability).

Jest ona markerem fenotypu mutatorowego, polega na zmianie długości (wielkości) alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydowych. W procesie transformacji nowotworowej MSI może być zjawiskiem pierwotnym lub wtórnym.

Mechanizm molekularny niestabilności mikrosatelitarnej nie jest do końca wyjaśniony. Przyjmuje się obecnie dwie teorie. Jedna zakłada, że MSI wynika z nieprawidłowości podczas rekombinacji DNA, druga - z tzw. poślizgu polimerazy DNA. Podczas replikacji odcinka DNA dwa łańcuchy DNA: matrycowy i nowo syntetyzowany rozdzielają się, a następnie łączą się w błędnej konfiguracji. Jeżeli błędnie sparowane zasady są zlokalizowane w nowo syntetyzowanym łańcuchu, to kontynuowanie wydłużania łańcucha będzie powodować zwiększenie długości odcinka DNA. Niewłaściwie sparowane zasady umiejscowione na matrycowym łańcuchu DNA będą powodować utratę jego krótkich odcinków.

Badania nad MSI w nowotworach doprowadziły do zidentyfikowania genów kodujących białka rozpoznające błędnie sparowane zasady poprzez wycinanie i wymianę na właściwe nukleotydy. Ten system naprawy DNA nazwany został systemem źle sparowanych zasad (MMR, ang. mismatch repair). W raku jelita grubego mutacje w białkach uczestniczących w MMR bardzo często korelują z MSI.

W zależności od odsetka nieprawidłowych regionów mikrosatelitarnych nowotwory klasyfikuje się jako cechujące się wysokim stopniem MSI (MSI-high, MSI-H, >30-40%), niskim stopniem MSI (MSI-low, MSI-L, <30-40%) lub stabilnymi mikrosatelitami (microsatellite stable, MSS, bez zaburzeń).

Fenotyp nowotworów cechujących się znaczną niestabilnością mikrosatelitarną często wskazuje na ich dobre zróżnicowanie, co może sugerować, że takie przypadki powinny być traktowane jako obciążone małym ryzykiem, chociaż nie ma pełnej zgodności co do roli MSI jako markera rokowniczego i wymagane są w tym zakresie dalsze badania.<sup>1</sup>

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne dot. leczenia raka trzustki wskazują, że w przypadku nowotworu z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta, ale nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX. Natomiast wytyczne dot. leczenia raka odbytnicy/jelita grubego wydane przez ESMO 2016 wskazują, że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do których należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab).

Wobec powyższego za technologię alternatywną należy uznać niwolumab.

### **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

<sup>1</sup> Efrat Dotan, Steven J. Cohen, Semin Oncol 2011, 38: 511-520.

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 zChPL, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- w monoterapii 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 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 w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- w monoterapii 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;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stemcell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) 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  $\geq 1$ ;
- w monoterapii 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;
- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Biorąc pod uwagę powyższe należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label dla produktu leczniczego Keytruda.

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

W załączonej do przedmiotowego zlecenia opinii eksperta klinicznego wskazano, iż pembrolizumab (PEMBR) u chorych z MSI-H/dMMR został przebadany w 5-ciu badaniach klinicznych: KEYNOTE-016, 164, 012, 028, 158. Przeprowadzony przegląd wykazał jednak, że jedynie w publikacjach z badań KEYNOTE-158 i KEYNOTE-164 przedstawiono oddzielne wyniki dla pacjentów z nowotworami trzustki i jelita grubego, w związku z czym wyniki tych badań włączono do analizy klinicznej.

Oba ww. badania stanowią nierandomizowane próby kliniczne II fazy, które nie zostały jeszcze ukończone, w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie oceny ich jakości. Planowana data zakończenia to 31.01.2021 r. w przypadku KEYNOTE-164 i 18.06.2026 r. w przypadku KEYNOTE-158, przy czym planowany czas terapii to odpowiednio 4 i 2 lata terapii pembrolizumabem.

Liczba pacjentów to N= 124 w badaniu KEYNOTE-164 (w tym: kohorta A – pacjenci po  $\geq$  2 liniach standardowej terapii systemowej: 61 pacjentów; kohorta B - pacjenci po  $\geq$  1 linii standardowej terapii systemowej: 63 pacjentów) oraz N= 233 w badaniu KEYNOTE-158 (w tym z rakiem trzustki 22 (9,4%) pacjentów i rakiem odbytnicy 1 (0,4%) pacjent).

#### *Skuteczność*

##### KEYNOTE-164

Badanie obejmowało chorych na raka jelita grubego. W momencie zbierania danych mediana czasu obserwacji wynosiła 31,3 miesiąca (zakres 0,2-35,6 miesiąca) w kohorcie A oraz 24,2 miesiące (zakres 0,1-27,1 miesiąca) w kohorcie B. Wszyscy pacjenci w kohorcie A oraz 59 chorych w kohorcie B (94%) byli w stadium M1 choroby nowotworowej. W momencie zbierania danych wszyscy pacjenci z kohorty A zakończyli leczenie PEMBR, leczenie kontynuowało 10 (16%) pacjentów z kohorty B. Z powodu progresji choroby terapię przerwało 40 (66%) pacjentów z kohorty A oraz 42 (67%) pacjentów z kohorty B.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) wystąpił u:

- 20 (33%) pacjentów z kohorty A (N=61), w tym u 2 (3%) odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response) i u 18 (30%) odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response).
- 21 (33%) pacjentów z kohorty B (N=63), w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR.

W podgrupie pacjentów po  $\geq$  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 przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) wystąpiło 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.
- 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.

W momencie zakończenia zbierania danych w zakresie przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival):

- 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.

- 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

##### Populacja chorych z rakiem 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.).

##### Cała populacja badania

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, do progresji choroby (wg RECIST v.1.1, ocena centralna) 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) zgodną z kryteriami RECIST v.1.1 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 (ang. *objective response rate*, 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 (ang. *duration of response*, DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. – 31,3+ mies.; „+” oznacza brak progresji choroby w momencie ostatniej oceny odpowiedzi) do czasu wykonania analizy statystycznej.

##### *Bezpieczeństwo*

#### KEYNOTE-164

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że:

- W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) 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

Nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji z rakiem trzustki.

Wyniki dot. bezpieczeństwa terapii dla całej populacji badania wskazują że:

- 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: u jednego pacjenta z rakiem żołądka wystąpił zespół Guillain-Barre, u jednego pacjenta wzrosła aktywność ALT, u jednego pacjenta spadł poziom neutrofilii i wystąpiło zapalenie jelit. TRAE stopnia 5. wystąpiło u jednego pacjenta w postaci zapalenia płuc.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Keytruda, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą:

- w leczeniu skojarzonym z chemioterapią – 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;
- w monoterapii – niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

#### *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.

#### *Ograniczenia*

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby).
- Brak jest dowodów naukowych pozwalających na porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i komparatora (niwolumabu).
- Brak jest dowodów naukowych pozwalających na długoterminową i porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach – włączone do opracowania badania wciąż trwają. Dodatkowo są to próby kliniczne II fazy, które należy uznać za wstępny etap oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w danym wskazaniu, natomiast dopiero wyniki fazy 3 dostarczają ostatecznej informacji o efektywności terapii. Wyniki i wnioski wczesnych faz badań klinicznych należy traktować z ostrożnością.
- W badaniu KEYNOTE-164 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla nowotworów odbytnicy. Przedstawiono jedynie zbiorcze dane dla nowotworów jelita grubego. Podobnie w publikacji Marabelle 2020 dot. badania KEYNOTE-158, pomimo przedstawienia informacji o uwzględnieniu w badaniu pacjentów z nowotworem odbytnicy, nie przedstawiono dla nich oddzielnych wyników. Wyodrębniono jedynie wyniki dla nowotworów trzustki.
- W badaniach nie przedstawiono danych na temat jakości życia pacjentów, która jest istotna w kontekście tak zaawansowanej choroby i intensywności leczenia.

Wobec wyżej wymienionych ograniczeń skuteczność terapii podjętej w polskiej praktyce klinicznej może być inna niż wykazana w odnalezionej publikacji.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

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 Opdivo (niwolumab).

W wytycznej klinicznej, na podstawie której wybrano analizowany komparator (ESMO 2016), nie wskazano badań dla niwolumabu, w których byłby on stosowany w analizowanych wskazaniach. Rekomendacje dla niwolumabu wydano na podstawie badań dla pembrolizumabu, a rekomendacja wynika z tożsamego mechanizmu działania obu leków.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem (produkt leczniczy Keytruda) wynosi według wniosku załączonego do zlecenia MZ: ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (130 011,36 PLN brutto).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Na podstawie przyjętych założeń koszt 3-miesięcznej terapii dla technologii alternatywnej – niwolumabu oszacowano na 96 599,52 PLN brutto wg ceny z obwieszczenia MZ.

### *Ograniczenia*

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków. Dodatkowo koszty tych terapii są trudne do oszacowania ze względu na trudności z ustaleniem dawkowania we wskazaniu pozarejestrycyjnym i łącznym występowaniem dwóch nowotworów.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, 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, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono wytyczne kliniczne dot. poszczególnych wskazań wydane przez następujące instytucje:

Nowotwory trzustki:

- Polish Pancreatic Club - PPC 2019
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2015
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2015 (aktualizacje: 2017, 2019)
- ESMO 2018 patient guide

Nowotwory odbytnicy / jelita grubego:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2015
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2016



### 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.

### Rak odbytnicy/jelita grubego

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego. Wytyczne ESMO 2016 wskazują że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2982.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 oraz raportu nr OT.422.138.2020, Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*