



## Opinia nr 159/2020

z dnia 27 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny 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. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Pod uwagę wzięto fakt, że wskazanie, którego dotyczy zlecenie jest wskazaniem rejestracyjnym leku Keytruda.

Uwzględniono wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o dwa przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych (anty PD-1 i PD-L1) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.

Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu, przy czym mediana OS w grupie stosującej pembrolizumab wynosiła od 10,3 do 13,0 miesięcy, w grupie stosującej niwolumab od 8,7 do 9,7 miesiąca, natomiast w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. Odsetek ORR w poszczególnych grupach wynosił: 21,1-26,0% (pembrolizumab), 19,6-24,4% (niwolumab) oraz 13,4-26,2% (atezolizumab).

Skuteczność praktyczna, wyżej wymienionych substancji, została oceniona w badaniu Swami 2020, gdzie na podstawie danych rzeczywistych porównywano pembrolizumab,



niwolumab oraz atezolizumab w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS.

W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.

### **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, fiołka, 25 mg/ml we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

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

Pierwotne raki miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to nowotwory wywodzące się najczęściej z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium).

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (zaledwie około 5% diagnoz raków urotelialnych dotyczy miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych).

Według danych KRN, w 2016 roku odnotowano 291 przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz 145 zgonów z tej przyczyny. W 2016 r. standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,39, a standaryzowany współczynnik zgonu 0,16. Szczyt zachorowań wśród kobiet przypada na 60-75 r.ż., a wśród mężczyzn na 65-79 r.ż.

Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/ przerzutów odległych – poniżej 17%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla pembrolizumabu alternatywną technologią medyczną w ocenianym wskazaniu są niwolumab oraz atezolizumab.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Keytruda zawiera substancją czynną - pembrolizumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD 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. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają

ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Keytruda jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- Czerniak
- Niedrobnokomórkowy rak płuca
- Klasyczny chłoniak Hodgkina
- Rak urotelialny
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
- Rak nerkowokomórkowy

W związku z powyższym, analizowane wskazanie (rak urotelialny miedniczki nerkowej) zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

Szczegółowy zapis z ChPL odnośnie tego wskazania jest następujący:

- Produkt leczniczy Keytruda 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.
- Produkt leczniczy Keytruda 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  $\geq 10$ .

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących wyłącznie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym zlokalizowanym w miedniczce nerkowej, wobec tego uwzględniono badania obejmujące pacjentów z rakiem urotelialnym.

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Zhang 2020 – celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 /PD-L1 w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.
- Tafuri 2020 – celem opracowania było podsumowanie skuteczności terapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI) w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym.

Włączono ponadto badanie dotyczące skuteczności praktycznej:

- Swami 2020 - retrospektywne badanie porównujące skuteczność pembrolizumabu, niwolumabu oraz atezolizumabu w II linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego na podstawie danych rzeczywistych (tzw. real-world data). Do badania włączono 609 pacjentów (196 otrzymywało pembrolizumab, 114 niwolumab oraz 299 atezolizumab). Pacjenci z rakiem urotelialnym górnego odcinka dróg moczowych stanowili 24,6% ogółem, natomiast w podziale na grupy względem otrzymywanego leczenia było to 27% w grupie

stosującej pembrolizumab, 21,9% w grupie stosującej niwolumab oraz 24,1% w grupie stosującej atezolizumab. Mediana czasu obserwacji od rozpoczęcia leczenia wynosiła 6,1 miesiąca.

W opracowaniach oceniano m.in. wskaźniki odpowiedzi całkowitej, przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji:

- Metaanaliza Zhang 2020 obejmowała wyniki dotyczące: wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie zawarte w 13 badaniach (ORR), rocznego przeżycia całkowitego raportowanego przez 8 badań (OS), rocznego przeżycia wolnego od progresji na podstawie 5 badań (PFS), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia (3-4 TRAE).
- Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

### Skuteczność kliniczna

#### Zhang 2020

Wyniki metaanalizy wykazały:

- średni wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego: 20% (ORR=0,20%; 95% CI: 0,18; 0,22;  $I^2=38,4\%$ ;  $p=0,078$  – istotna, ale akceptowalna niejednorodność wyników);
  - pembrolizumab: 23% (ORR=0,23; 95% CI: 0,20; 0,26;  $I^2=0,0\%$ ;  $p=0,639$  – istotna, wysoka jednorodność wyników);
  - niwolumab: 21% (ORR=0,21; 95% CI: 0,16; 0,25;  $I^2=0,0\%$ ;  $p=0,378$  – istotna, wysoka jednorodność wyników);
  - atezolizumab: 17% (ORR=0,17; 95% CI: 0,13; 0,21;  $I^2=63,8\%$ ;  $p=0,026$  – istotna, nieakceptowalna niejednorodność wyników).
- roczne przeżycie całkowite: 50% (OS=0,50; 95% CI: 0,46; 0,53;  $I^2=30,3\%$ ;  $p=0,186$  – istotna niejednorodność wyników);
- roczne przeżycie wolne od progresji wyniosło 17% (PFS=0,17; 95% CI: 0,14; 0,20;  $I^2=0,0\%$ ;  $p=0,668$  – wysoka jednorodność wyników).

#### Tafuri 2020

Wśród pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego odnotowano:

- ORR: 18% (95% CI: 0,15; 0,21;  $I^2=61,0\%$ ;  $p<0,01$  – istotna, nieakceptowalna niejednorodność wyników);
- odsetek odpowiedzi całkowitej (CR): 4% (94% CI: 0,03; 0,05;  $I^2=13,0\%$ ;  $p=0,33$  – istotna jednorodność wyników).

#### Swami 2020

Mediana czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu (TTTTD, ang. time to initiation of third therapy or death) wynosiła:

- niwolumab: 5,3 miesiąca (95% CI: 4,0; 7,4),
- pembrolizumab: 4,5 miesiąca (95% CI: 3,7; 6,2),
- atezolizumab: 4,2 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,1).

Wykazane różnice nie były istotne statystycznie ( $p=0,122$ ).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła:

- pembrolizumab: 8,3 miesiąca (95% CI: 6,0; 11,6),
- niwolumab: 8,0 miesiąca (95% CI: 5,8; 11,0),
- atezolizumab: 6,4 miesiąca (95% CI: 5,0; 9,1).

Wykazane różnice nie były istotne statystycznie ( $p=0,200$ ).

Przeprowadzona dodatkowo analiza w różnych podgrupach nie wykazała różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie TTTD i OS, tj. uwzględniając m.in. płeć, rasę, obecność przerzutów do wątroby lub centralnego układu nerwowego, czy też położenie nowotworu (rak urotelialny górnego lub dolnego odcinka dróg moczowych).

### *Bezpieczeństwo kliniczne*

#### Zhang 2020

W metaanalizie badań wykazano, że u 65% pacjentów występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE=0,65; 95% CI: 0,63; 0,67;  $I^2=1,7\%$ ;  $p=0,429$  – istotna jednorodność wyników),

TRAEs w stopniu 3. i 4.:

- pembrolizumab: 15% (95% CI: 0,13; 0,18;  $I^2=0,0\%$ ,  $p=0,971$  – istotna, wysoka jednorodność wyników);
- niwolumab: 19% (95% CI: 0,15; 0,23;  $I^2=0,0\%$ ;  $p=0,480$  – istotna, wysoka jednorodność wyników);
- atezolizumab: 11% (95% CI: 0,06; 0,15;  $I^2=83,5\%$ ,  $p=0,000$  – istotna, nieakceptowalna niejednorodność wyników).

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według charakterystyki produktu leczniczego Keytruda do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych leczenia (w monoterapii) należą: 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*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu relacja ta jest pozytywna.

### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak badań, w których wyodrębniono wyniki dla subpopulacji z rakiem urotelialnym zlokalizowanym w miedniczce nerkowej;

- brak badań klinicznych z randomizacją porównujących pembrolizumab z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu. Dane porównawcze, uwzględnione w analizie, pochodzą z badania dotyczącego skuteczności praktycznej prowadzonego leczenia.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych ustalono, że technologie alternatywne dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu to niwolumab i atezolizumab.

Porównanie skuteczności praktycznej tych leków przedstawiono w badaniu Swami 2020. Wyniki nie wykazały znamienych różnic pomiędzy ocenianymi inhibitorami PD-1/L1 w II linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii pembrolizumabem (10 fiolek) wynosi ██████████ zł. Jest to koszt ██████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Wnioskowany sposób dawkowania to 200 mg co 21 dni, a określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie 3 miesięcy terapii.

Technologiami alternatywnymi dla pembrolizumabu są w ocenianym wskazaniu niwolumab (produkt leczniczy Opdivo) oraz atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq).

Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 112 699,44 zł brutto (tj. ██████████ wnioskowany koszt pembrolizumabu). Z kolei koszt 3-miesięcznej terapii atezolizumabem przy uwzględnieniu ceny z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 86 999,92 zł brutto (tj. ██████████ wnioskowany koszt pembrolizumabu).

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.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- European Association of Urology (EAU 2020);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK 2013);

Najnowsze wytyczne kliniczne zalecają stosowanie pembrolizumabu jako opcję preferowaną u chorych, u których chemioterapia oparta o pochodne platyny nie przyniosła efektów lub nie może być zastosowana (tj. w II. linii leczenia).

Wg wytycznych NCCN z 2020 r. w II. linii leczenia, oprócz chemioterapii, wskazuje się również możliwość zastosowania niwolumabu, atezolizumabu, durwalumabu, awelumabu oraz erdafitynibu (wymienione opcje terapeutyczne nie są refundowane w analizowanym wskazaniu).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3255.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny oraz raportu nr OT.422.145.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) – stan po chemioterapii pochodnymi platyny Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 18 listopada 2020 r.