

## Opinia nr 136/2020

z dnia 19 października 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) 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 trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną.

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Keytruda, co oznacza stosowanie off-label. Jednocześnie wytyczne kliniczne nie wskazują aktywnych opcji terapeutycznych w III. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka trzustki.

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o dwa badania: KEYNOTE-028 i KEYNOTE-158, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w różnych typach nowotworów u chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze terapie lub z brakiem możliwości zastosowania innego leczenia.

W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki (PDL 1+). W tej podgrupie uzyskano medianę PFS na poziomie 1,7 miesiąca oraz medianę OS na poziomie 3,9 miesiąca. Spośród chorych z gruczolakorakiem trzustki nie uzyskano ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi), choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, natomiast u 14 doszło do progresji. Z kolei w badaniu KEYNOTE-158 w podgrupie chorych z rakiem trzustki (MSI-H/dMMR) tj. 22 z 233 pacjentów, uzyskano ORR na poziomie 18,2%,

mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 miesiąca, mediana PFS: 2,1 miesiąca, a mediana OS: 4 miesiące. W grupie chorych z rakiem trzustki jeden pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą (CR), natomiast u trzech zaobserwowano odpowiedź częściową.

Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.

### **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, fiolka, 25 mg/ml we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

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

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. Oceniane wskazanie dotyczy raka trzustki z rozsiewem do wątroby określonym kodem ICD-10: C25.9, tj. nowotwór złośliwy trzustki z umiejscowieniem nieokreślonym.

Gruczolakorak trzustki (łac. adenocarcinoma pancreatis) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu. Gruczolakoraki trzustki stanowią ponad 90% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

W praktyce klinicznej stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III), rozsiewu (stopień IV).

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. Ponieważ choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

Nowotwór trzustki 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.

### **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 ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych terapii alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **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 nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku.

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

W analizie klinicznej uwzględniono dwa badania:

- KEYNOTE-028 (Ott 2018) - nierandomizowane badanie fazy Ib, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu chorych z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozszianymi nowotworami litymi z ekspresją PD-L1, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia. Łącznie w badaniu uwzględniono 20 typów nowotworów (w tym gruczolakorak trzustki). Do badania zakwalifikowano 477 pacjentów, z czego 475 otrzymało co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu. Okres obserwacji wynosił 2 lata lub do: progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta. Wśród leczonych było 24 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.
- KEYNOTE-158 (Marabelle 2019) - nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie otwarte fazy II, do którego włączono pacjentów z różnymi typami nowotworów. Łącznie w badaniu znalazło się 27 typów nowotworów (najczęściej nowotwory: endometrium, żołądka, dróg żółciowych, trzustki, jelita cienkiego oraz jajnika). Przedstawiono wyniki dla wszystkich chorych z rakiem MSI-H/ dMMR (tj. o zaburzeniu w mechanizmach naprawy niesparowanych zasad/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną) włączonych do badania. Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres od 20 do 87 lat), większość pacjentów przyjmowała wcześniej 2 lub więcej terapii. Wśród leczonych było 22 pacjentów z rakiem trzustki.

W badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### KEYNOTE-028

Spośród 24 chorych z gruczolakorakiem trzustki żaden nie osiągnął ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi): choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, u 14 doszło do progresji, a dla pozostałych 4 pacjentów nie podano informacji.

Mediana przeżycia bez progresji (PFS) w tej grupie wyniosła 1,7 miesiąca, natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 3,9 miesiąca.

Ponieważ żaden z pacjentów cierpiących na gruczolakoraka trzustki nie osiągnął ORR, ta populacja nie została włączona do analizy dodatkowych punktów końcowych.

#### KEYNOTE-158

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu zaobserwowano:

- odpowiedź całkowitą (CR) u 23 (9,9%) pacjentów,
- odpowiedź częściową (PR) u 57 (24,5%) pacjentów,
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR): 34,3% (95% CI: 28,3% -40,8%).

Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano:

- medianę czasu do odpowiedzi: 2,1 mies. (zakres: 1,3 mies. – 10,6 mies.),
- medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR): nie osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. – 31,3+ mies.; „+” oznacza brak progresji choroby w momencie ostatniej oceny odpowiedzi).

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%.

W grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22) zareportowano:

- CR u 1 pacjenta,
- PR u 3 pacjentów,
- ORR: 18,2% (95%CI: 5,2% – 40,3%),

Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano:

- medianę czasu trwania odpowiedzi (DOR): 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. – 16,0+ mies.),
- medianę PFS: 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. – 3,4 mies.)
- medianę OS: 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. – 9,8 mies.).

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

#### KEYNOTE-028

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 456 pacjentów (96%). Do najczęstszych ( $\geq 10\%$ ) należały: zmęczenie, nudności, obniżony apetyt, biegunka, zaparcia, anemia, gorączka i wymioty (w stopniu 1.-3.) oraz kaszel i świąd (w stopniu 1.-2.).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) wystąpiły u 311 pacjentów (66%), z czego: u 67 (14%) pacjentów były to TRAEs co najmniej 3. stopnia, u 43 (9%) pacjentów TRAEs uznano

za ciężkie, zaś u 17 (4%) z powodu AEs przerwano leczenie. Do najczęstszych ( $\geq 10\%$ ) TRAEs w stopniu 1. 3. należały: zmęczenie (n = 76; 24%), biegunka (n = 55; 18%), świąd (n = 49; 16%), nudności (n = 44; 14%), wysypka (n = 38; 12%), ból stawów (n = 33; 11%), oraz astenia i niedoczynność tarczycy (n = 32; 10%). Do TRAEs stopnia 4. należały: zwiększenie stężenia bilirubiny, fosfokinazy kreatynowej i lipazy we krwi, zapalenie wątroby, wstrząs septyczny i cukrzyca typu 2. (każde obserwowane u jednego pacjenta,  $< 1\%$ ). Zdarzenia stopnia 5. to zapalenie okrężnicy, śródmiąższowa choroba płuc, niedokrwienie jelit i posocznica (każde występujące u jednego pacjenta,  $< 1\%$ ). Trzy zgony ( $< 1\%$ ) przypisane śródmiąższowej chorobie płuc, posocznicy oraz niedokrwieniu jelit i zapaleniu okrężnicy u jednego pacjenta uznano za związane z leczeniem.

Nie wyodrębniono wyników dla populacji z gruczolakorakiem trzustki.

#### KEYNOTE-158

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.

Nie wyodrębniono wyników dla populacji z rakiem trzustki.

#### *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*

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

#### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak badań odnoszących się do chorych z rakiem trzustki z jednoczesną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną (MSI),
- dla analizowanego wskazania brak badań z grupą kontrolną, tym samym brak dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej technologii z innym leczeniem,
- niewielka liczebność chorych z rakiem trzustki we włączonych badaniach,
- we włączonych do przeglądu badaniach, przy ocenie bezpieczeństwa, nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji z rakiem trzustki.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii pembrolizumabem (10 fiolek po 100 mg) wynosi ██████████. Jest to koszt ██████████ od kosztu 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.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla 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 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- Polish Pancreatic Club (PPC 2019)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015, aktualizacje w 2017 i 2019)

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują możliwości zastosowania aktywnych opcji terapeutycznych w III. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka trzustki, tj. po chemioterapii.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2729.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) 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 278/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) oraz raportu nr OT.422.120.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 14 października 2020 r.