



Opinia nr 12/2018

z dnia 28 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 50 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8) 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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 50 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za niezasadne objęcie finansowaniem pembrolizumabu we wskazaniu nowotwór złośliwy pęcherza.

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań odnoszących się do bezpośrednio do wnioskowanego wskazania. Badania przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą raka urotelialnego, co jest wskazaniem węższym niż wnioskowane. Stanowi to ograniczenie analizy, które uniemożliwia jednoznaczne odniesienie przedstawionych wyników do wnioskowanej populacji.

Wyniki włączonych do analizy badań (dla grup stosujących pembrolizumab), wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi 2 miesiące, natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosiła 13 miesięcy w badaniu KEYNOTE-012 oraz 10,3 miesiąca w badaniu KEYNOTE-045.

Ponadto, w raporcie Ludwig Boltzmann Institut 2017 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (wynik z badania KEYNOTE-045).



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 á 50 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8), 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

Rak pęcherza moczowego wywodzi się najczęściej z nabłonka przejściowego pokrywającego drogi moczowe, zwanego również nabłonkiem urotelialnym i odpowiada za około 90% - 95% nowotworów tego narządu. Inne typy nowotworów pęcherza moczowego występują znacznie rzadziej i mają mniejsze znaczenie kliniczne. Inne niż rak urotelialny złośliwe nowotwory nabłonkowe pęcherza moczowego to gruczolakorak, rak niezróżnicowany i rak płaskonabłonkowy. Ten ostatni rodzaj nowotworu często jest związany z zakażeniem pasożytem schistosoma haematobium i najczęściej wykrywany jest w Egipcie, gdzie stanowi nawet 10-40% przypadków raka pęcherza moczowego.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż. Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków).

Rokowanie w rakach pęcherza moczowego zależy od stadium zaawansowania klinicznego choroby oraz stopnia złośliwości histopatologicznej guza. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi poniżej 50%.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego do skutków następstw choroby lub stanu zdrowia w przypadku ocenianego wskazania należy zaliczyć przedwczesny zgon.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć zatem można, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy ostatniej linii leczenia choroby.

Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2018 wskazują, że w II linii leczenia systemowego (po schematach opartych na związkach platyny) przerzutowego raka pęcherza moczowego w IV stadium znajduje zastosowanie pembrolizumab, ale również alternatywnie: atezolizumab, niwolumab, durvalumab, awelumab.

Atezolizumab, niwolumab zostały zarejestrowane przez EMA we wskazaniu rak urotelialny (stanowiące wskazanie węższe niż wnioskowane), natomiast durvalumab, awelumab mogą być zastosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Tym samym można przyjąć, że za komparatory dla pembrolizumabu mogą być uznane: atezolizumab, niwolumab.

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) produkt leczniczy Keytruda, jest wskazany w leczeniu:

- zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;

- pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) 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;
- NDRP 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;
- dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell 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;
- raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę.

Wnioskowane wskazanie dotyczy nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, rak pęcherza może wywodzić się nie tylko z nabłonka urotelialnego. Wobec powyższego oceniane wskazanie jest szersze niż wskazania zarejestrowane dla pembrolizumabu.

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

Do analizy klinicznej włączono następujące badania dotyczące pembrolizumabu:

- KEYNOTE-012 (Plimack 2017) – otwarte jednoramienne badanie dotyczące pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, stosujących wcześniej dowolną liczbę schematów chemioterapii (u 52% pacjentów liczba wcześniejszych terapii wyniosła ≥ 2). Do badania włączono 33 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 13 miesięcy.
- KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017) – badanie randomizowane (ang. randomized controlled trial, RCT) dotyczące pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny, porównujące pembrolizumab z chemioterapią z wyboru lekarza. Liczba pacjentów włączonych do badania wyniosła 562 osoby. Leczenie trwało do momentu: progresji choroby/rozwoju nieakceptowalnego poziomu toksyczności terapii/wycofania z badania/decyzji badacza o przerwaniu leczenia/ukończenia 2 lat terapii pembrolizumabem.
- Zhang 2017 (abstrakt konferencyjny) – badanie RCT dotyczące pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii platyną pierwszego rzutu, porównujące pembrolizumab stosowany w monoterapii z pembrolizumabem skojarzonym z akalabrutynibem (przedstawione dalej wyniki dotyczą wyłącznie ramienia pembrolizumabu w monoterapii). Liczba pacjentów wyniosła 75 osób, w abstrakcie nie wskazano okresu obserwacji.

Ponadto, ze względu na nieodnalezienie badań porównujących ocenianą interwencję z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), opisano wyniki ramienia BSC z badania RCT pochodzącego z referencji publikacji Bellmunt 2017, przedstawionego w publikacjach Bellmunt 2009, Bellmunt 2013 i Harshman 2013, dotyczącego pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu chemioterapii platyną pierwszego rzutu. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 117 osób. Czas trwania leczenia w grupie BSC wyniósł 9,4 tygodnia (mediana).

Skuteczność

KEYNOTE-012 (Plimack 2017)

Po okresie obserwacji odpowiedź na leczenie uzyskało 7 (26% [95% CI: 11; 46]) z 27 pacjentów ($p = 0,0147$). Trzech spośród nich (11% [95% CI: 2; 29]) uzyskało odpowiedź całkowitą, czterech (15% [95% CI: 4; 34]) odpowiedź częściową oraz czterech (15% [95% CI: 4; 34]) stabilizację choroby. Ponadto u 14 (52% [95% CI: 32; 71]) nastąpiła progresja choroby, dla pozostałych dwóch (7%) pacjentów dane nie były dostępne. Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 miesiące (zakres 2-13, IQR 2-4), z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 10 miesięcy (zakres 4-22+).

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) u uczestników badania wynosiła 2 miesiące (95% CI: 2; 4), natomiast odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby w ciągu roku wynosił 15% (95% CI: 5; 31). Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 13 miesięcy (95% CI: 5; 20), z kolei jednoroczne przeżycie całkowite zaraportowano na poziomie 50% (95% CI: 29; 70).

Ponadto przeprowadzona analiza post-hoc wykazała, że odpowiedź na leczenie pembrolizumabem jest związana z ekspresją PD-L1 w innych komórkach w mikrośrodowisku guza, co sugeruje, że ta grupa pacjentów prawdopodobnie uzyska korzyści z zastosowania pembrolizumabu.

KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017)

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) w populacji ogółem wynosiła 10,3 miesiąca (95% CI: 8,0; 11,8) w grupie pembrolizumabu oraz 7,4 miesiąca (95% CI: 6,1; 8,3) w grupie otrzymującej chemioterapię.

Mediana OS w populacji z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej na poziomie $\geq 10\%$ wynosiła 8,0 miesiąca (95% CI: 5,0; 12,3) w grupie pembrolizumabu oraz 5,2 miesiąca (95% CI: 4,0; 7,4) w grupie otrzymującej chemioterapię.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla czasu przeżycia wolnego od progresji między analizowanymi grupami w populacji ogółem (HR=0,98; 95% CI: 0,81; 1,19; $p=0,42$) oraz w populacji z ekspresją PD-L1 (HR=0,89; 95% CI: 0,61; 1,28, $p=0,24$).

Zhang 2017

Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 26% pacjentów, mediana OS wyniosła 11,4 miesiąca a mediana PFS - 1,6 miesiąca.

Bellmunt 2009, Bellmunt 2013, Harshman 2013

W trakcie badania oraz w ciągu 30 dni od jego zakończenia zmarło łącznie 23% pacjentów. Mediana OS wyniosła 4,6 mies. zarówno po 22,3 mies. obserwacji (95%CI: 4,1; 7,0), jak i po 45 mies. obserwacji (95%CI: 4,1; 6,6). Wśród pacjentów, którzy w ramach I linii leczenia przyjmowali cisplatynę mediana OS wyniosła 5,3 miesiąca (95%CI 4,3; 8,2), natomiast wśród pacjentów stosujących w I linii inne schematy oparte na platynie, mediana OS wyniosła 3,7 miesiąca (3,1; 7,1). Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy wyniósł 27%, natomiast 24 miesiące przeżyło 11% pacjentów. W momencie drugiego follow-up, tj. po 45 miesiącach, żyło 2% pacjentów z grupy BSC.

Bezpieczeństwo

KEYNOTE-012 (Plimack 2017)

U dwudziestu (61%) spośród 33 włączonych do analizy pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AE) uznane za związane z leczeniem. Do najczęstszych należały zmęczenie (sześć [18%] spośród 33 pacjentów) i obrzęki obwodowe (4 [12%]). U pięciu (15%) pacjentów zaraportowano działania niepożądane 3. stopnia, przy czym dwóch z nich przerwało leczenie (pacjent z zapaleniem mięśni i rabdomiolizą oraz pacjent z hiperkaliemią). Łącznie u sześciu (18%) chorych wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. U 13 (39%) pacjentów nie zaraportowano występowania AE związanych z leczeniem.

Podczas trwania badania odnotowano cztery zgony (zatrzymanie akcji serca, zapalenie płuc, sepsa i krwawienie podpajęczynówkowe), aczkolwiek żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017)

W grupie pacjentów stosujących pembrolizumab odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości związanych z leczeniem w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię (60,9% vs 90,2%). W grupie pembrolizumabu odnotowano również mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych 3., 4. lub 5. stopnia ciężkości w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (15,0% vs 49,4%).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w grupie pembrolizumabu to: świąd (19,5%), zmęczenie (13,9%) oraz nudności (10,9%), z kolei w grupie chemioterapii najczęściej raportowano: łysienie (37,6%), zmęczenie (27,8%), niedokrwistość (24,7%), nudności (24,3%) oraz zaparcia (20,4%). Działania niepożądane zakończone zgonem odnotowano u 4 pacjentów, zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i chemioterapii (odpowiednio 1,5% i 1,6%).

Zhang 2017

W grupie stosującej pembrolizumab w monoterapii najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (46%), obniżony apetyt (37%), wymioty (29%), niedokrwistość (20%), biegunka (20%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7 pacjentów (20%).

Bellmunt 2009, Bellmunt 2013, Harshman 2013

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie i anemia.

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych wymienionych w ChPL Keytuda należą: biegunka, nudności, wysypka, świąd, zmęczenie.

Jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100 < 1/10$) wymienione zostały: niedokrwistość, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, bielactwo, suchość skóry, rumień, ból stawów, zapalenie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie stawów, bóle kończyn, astenia, obrzęk, gorączka, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dostępne dowody, stosunek korzyści do ryzyka stosowania jest pozytywny w przypadku zastosowania pembrolizumabu w II linii leczenia raka urotelialnego oraz w I linii leczenia raka urotelialnego, gdy chory nie kwalifikuje się do leczenia cisplatyną.

Wnioskowane wskazanie jest szersze niż wskazanie rejestracyjne. Zatem relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w całej wnioskowanej populacji nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

W odnalezionym raporcie Ludwig Boltzmann Institut 2017 (Horizon Scanning in Oncology. Pembrolizumab (Keytruda) as second-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma) oceniono istotność kliniczną uzyskanego wyniku dla OS zgodnie ze standaryzowaną skalą ESMO-MCBS (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale). Jest to narzędzie służące do najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie. W badaniu KEYNOTE-045 dla przeżycia całkowitego uzyskano wynik 3, co świadczy o braku znaczących korzyści klinicznych.

Ograniczenia analizy

- Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących populacji, która odpowiadałaby populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, tj. pacjentów, dla których wyczerpano dostępne refundowane opcje terapeutyczne. Nie odnaleziono również dowodów ściśle odnoszących się do ocenianego wskazania, tj. nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia.
 - Do badań włączano pacjentów z urotelialnym rakiem miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej. W badaniu KEYNOTE-045 podano informację dotyczącą odsetka pacjentów z pierwotną lokalizacją guza w pęcherzu moczowym lub cewce moczowej wynoszącego ok. 86% w obu grupach, w badaniu KEYNOTE-012 brak takiej informacji. W oparciu o teksty publikacji nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dotyczących wyłącznie chorych z rakiem pęcherza moczowego.
 - Jedynie w badaniu KEYNOTE-012 poza nowotworem urotelialnym (91% pacjentów) u części pacjentów rozpoznano także nowotwór o innej etiologii. Nowotwór urotelialny dotyczy wyłącznie nowotworów pochodzących z komórek nabłonka przejściowego, natomiast populacją docelową w niniejszym raporcie stanowią chorzy z rakiem pęcherza, tj. bez względu na jego etiologię.
 - W badaniach KEYNOTE-012 i KEYNOTE-045 uczestniczyli pacjenci zarówno z rakiem przerzutowym, jak i rakiem lokalnie zaawansowanym, co stanowi populację szerszą niż docelowa. Jedynie w badaniu Zhang 2017 populację stanowili pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym, jednakże badanie to dostępne jest tylko w postaci abstraktu konferencyjnego.
 - Badania nie obejmują wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym. W badaniu KEYNOTE-012 kryterium wykluczenia z badania było występowanie u pacjentów przerzutów do układu nerwowego. W badaniu KEYNOTE-045 pacjenci znajdujący się w gorszym stanie zdrowia, tj. ocenieni w skali ECOG na 2 z jednocześnie występującymi przerzutami do wątroby byli wykluczani z badania (z tym, że pacjenci z przerzutami trzewnymi stanowili niecałe 90% populacji, a pacjenci z przerzutami do wątroby ok. 34% w obu ramionach badania). W badaniu Zhang 2017, dostępnym jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, brak jest szczegółowych informacji, czy pewne lokalizacje przerzutów nowotworu były przyczyną wykluczenia.
 - Prawie połowa pacjentów w badaniu KEYNOTE-045 (43%) była w wieku poniżej 65 lat, natomiast zgodnie z danymi epidemiologicznymi, szczyt zachorowań na raka pęcherza moczowego wypada między 65. a 69. rokiem życia. W związku z tym

populacja z badania może nie odzwierciedlać populacji obserwowanej w praktyce klinicznej, co więcej, może to wpływać na uzyskanie lepszych wyników dla OS.

- Włączone badania nie zawierają porównania z alternatywnymi technologiami medycznymi.
- Włączone badania były próbami o obniżonej jakości. Badanie KEYNOTE-012 to próba kliniczna pierwszej fazy, wobec czego nie jest randomizowane i nie zawiera porównania z komparatorem oraz zostało przeprowadzone na niewielkiej liczbie chorych. W badaniu KEYNOTE-045 nie zaślepiano przydziału pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. W badaniu Zhang 2017 (abstrakt konferencyjny) nie podano takich informacji.
- W badaniu KEYNOTE-045 porównywano pembrolizumab z chemioterapią z wyboru lekarza, która nie stanowi komparatora dla terapii rozpatrywanej do finansowania w ramach RDTL. W badaniu Zhang 2017 porównywano monoterapię pembrolizumabem z terapią skojarzoną pembrolizumabu z akalabrutynibem.
- Do badania KEYNOTE-012 (Plimack 2017) włączono 33 chorych, należy tu podkreślić, że ostatecznie spośród nich tylko 1 pacjent nie przerwał leczenia oraz 1 pacjent otrzymał pełną, dwuletnią terapię.
- Badanie KEYNOTE-045 zostało zakończone wcześniej, co spowodowane było osiągnięciem przez pembrolizumab przewagi w zakresie przeżycia całkowitego względem komparatora, co z kolei może powodować przeszacowanie skuteczności leczenia. Dodatkowo, zgodnie z oceną w skali ESMO-MCBS przeprowadzoną w odnalezionym raporcie HTA (LBI 2017), dla przeżycia całkowitego uzyskano wynik 3, co świadczy o braku znaczących korzyści klinicznych w tym zakresie.

Efektywność technologii alternatywnych

Niwolumab

Na stronie Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA)¹ odnaleziono wyniki badania na podstawie, którego dopuszczono produkt Opdivo w leczeniu raka urotelialnego (wskazanie węższe niż wnioskowane, co stanowi ograniczenie wnioskowania na podstawie poniższych wyników w kontekście problemu decyzyjnego).

W badaniu wzięło udział 270 pacjentów z rakiem nabłonka dróg moczowych, u których nastąpiło pogorszenie choroby lub jej nawrót pomimo wcześniejszego leczenia lekami na bazie platyny. Pacjenci otrzymywali niwolumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST), zanotowano u 19.6% pacjentów (53/270; 95% CI: 15.1, 24.9). Siedmiu pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, zaś u 46 zanotowano odpowiedź częściową. Mediana czasu uzyskania odpowiedzi wynosiła 10,3 miesiąca.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (występujących u co najmniej 20% pacjentów) należą: zmęczenie ból mięśniowo-szkieletowy, nudności i zmniejszony apetyt. Zanotowano 10 zgonów z przyczyn innych niż postęp choroby oraz 4 zgony związane z leczeniem niwolumabem. Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia zanotowano u 7% pacjentów.

Atezolizumab

¹ <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm539646.htm>

Na stronie FDA² odnaleziono wyniki badania, na podstawie którego dopuszczono produkt Tecentriq w leczeniu raka urotelialnego (wskazanie węższe niż wnioskowane, co stanowi ograniczenie wnioskowania na podstawie poniższych wyników w kontekście problemu decyzyjnego).

W badaniu wzięło udział 310 pacjentów z miejscowo zaawansowanym przerzutowym rakiem urotelialny, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia na bazie platyny. Pacjenci otrzymywali atezolizumab w dawce 1200mg co 3 tygodnie.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST), zanotowano u 14,8% pacjentów (95% CI: 11,1, 19,3). Nie osiągnięto mediany utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (zakres wynosił od 2,1 do 13,8 miesiąca). U 37 z 46 pacjentów zanotowano utrzymującą się odpowiedź przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, zaś u 6 pacjentów przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (występujących u co najmniej 20% pacjentów) należały: zmęczenie, zmniejszony apetyt, nudności, infekcje dróg moczowych, gorączka i zaparcia. Zdarzenia o stopniu 3-4 występowały u 50% pacjentów.

Infekcje i działania niepożądane związane z odpornością, takie jak zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie jelita grubego, choroba tarczycy, niewydolność nadnerczy, cukrzyca, zapalenie trzustki i zapalenie skóry / wysypka były również obserwowane w przypadku stosowania atezolizumabu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 3 cykli leczenia (9 tygodni) pembolizumabem jednego pacjenta we wniosku oszacowano na [REDAKTOWANO] zł.

Koszt leczenia jednego pacjenta terapiami alternatywnymi wynosi odpowiednio:

- 64 392,50 zł brutto dla terapii niwolumabem (cena za opakowanie z aktualnego komunikatu Działu Gospodarki Lekami NFZ);
- [REDAKTOWANO] zł brutto dla terapii atezolizumabem (cena za opakowanie z analizy weryfikacyjnej OT.4331.3.2018 dot. leku Tecentriq).

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

Oszacowana w oparciu o dane przekazane przez NFZ liczba pacjentów w wariantcie podstawowym wynosi 124 osoby, zaś w wariantcie minimalnym 54 osoby (pacjenci z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C67.8b, u których zrefundowano co najmniej dwie linie leczenia chemioterapii). Natomiast w opinii eksperta klinicznego populacja ta wynosić może 150-200 osób rocznie. Liczebność tą przyjęto jako wariant maksymalny.

Kwartalny koszt stosowania pembrolizumabu w populacji docelowej wynosi ok. [REDAKTOWANO], natomiast roczny koszt oszacowano na poziomie ok. [REDAKTOWANO].

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) 2014;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015;

² <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501878.htm>

- European Association of Urology (EAU) 2016/2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013.

W najnowszej rekomendacji NCCN pembrolizumab zaleca się w I linii leczenia systemowego u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną oraz w II linii leczenia systemowego (po platynie) u pacjentów z przerzutowym rakiem pęcherza w IV stadium. Wytyczne (PTOK, ESMO, NICE) wskazują ponadto, że II linii chemioterapii zastosowanie może mieć wininflunina.

Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN 2018 wskazują, że w II linii leczenia systemowego (po schematach opartych na związkach platyny) przerzutowego raka pęcherza moczowego w IV stadium znajduje zastosowanie pembrolizumab, ale również alternatywnie: atezolizumab, niwolumab, durvalumab, awelumab.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.03.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1192.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 50 mg , 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 66/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8) oraz raportu nr OT.422.10.2018, „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD10: C67.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 21 marca 2018 r.