

Opinia nr 63/2019
z dnia 7 sierpnia 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy
tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, rekomendacje kliniczne oraz dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych atezolizumabu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ICD10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie Coyne 2018 w postaci abstraktu konferencyjnego. Zgodnie z wynikami odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 42% (8/19), w tym u wszystkich pacjentów była to częściowa odpowiedź (PR). Pierwszorzędowy punkt końcowy związany jest z odpowiedzią na leczenie wyrażoną w postaci zmiany wielkości guza wg kryteriów RECIST. Należy mieć jednak na uwadze, że badanie nie zostało jeszcze zakończone i zgodnie z jego założeniami, w przyszłości pojawią się wyniki odnoszące się do istotnych klinicznie punktów końcowych. Badanie umożliwia jedynie ograniczone wnioskowanie na podstawie wyżej przytoczonych danych, ponieważ jest uznawane za dowód niskiej jakości w hierarchii doniesień naukowych oraz nie ma możliwości weryfikacji jego wyników, ponieważ na tę chwilę udostępniony jest jedynie abstrakt konferencyjny. Przytoczone wyniki pozwalają natomiast, na wnioskowanie o możliwym pozytywnym efekcie w zakresie odpowiedzi na leczenie. Analiza bezpieczeństwa została oparta o informacje pochodzące z badania Coyne 2018 oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecetriq. Warto również mieć na uwadze, że brak wysokiej jakości badań jest związany najprawdopodobniej z rzadkim charakterem choroby.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zastosowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu. Wskazują na niefinansowane obecnie w Polsce leki w danym wskazaniu: pembrolizumab oraz cedyranib, jednak dowody, na których oparto powyższe wytyczne, odnoszą się do pojedynczych pacjentów i nie pozwalają na jednoznaczne określenie interwencji, zatem brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności wnioskowanej technologii lekowej na ich podstawie.

Eksperci kliniczni, mimo że odmiennie odnieśli się do skuteczności wnioskowanej technologii lekowej, są zgodni co do niskiego ryzyka terapeutycznego omawianej technologii i określenia działań niepożądanych występujących w trakcie terapii, jako możliwych do opanowania.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2019 r., poz.1373).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. *alveolar soft part sarcoma*, ASPS) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) o nieznanym kierunku różnicowania. Klinicznie charakteryzuje się powolnym wzrostem i tendencją do wczesnych przerzutów do płuc, mózgu i kości. Występuje głównie u młodych dorosłych (mediana trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej.

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich jest jednym z najrzadszych mięsaków. Mięsaki tkanek miękkich stanowią 1% wszystkich nowotworów, a ASPS stanowi tylko 0,2-1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. W Stanach Zjednoczonych diagnozuje się około 80 przypadków rocznie.

Według opinii eksperta przewidywaną liczebność populacji docelowej należy szacować na poziomie około 20 chorych rocznie, natomiast liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia atezolizumabem należy szacować na poziomie 3-4 osób.

Przyczyny powstawania mięsaków tkanek miękkich nie są jak dotąd dobrze poznane. Pomimo wielu lat badań nie udało się ustalić pochodzenia i linii różnicowania mięsaka pęcherzykowego. Ze względu na brak dowodów na różnicowanie w kierunku nowotworu neuroendokrynnego nie udało się potwierdzić stanowienia przez mięsaka pęcherzykowego złośliwej formy przyzwojaka.

Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kości). Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając odnalezione wytyczne zidentyfikowano leki mogące stanowić alternatywę we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Tecentriq: pembrolizumab oraz cedyranib, które nie posiadają zarejestrowanego wskazania podobnego do aktualnie ocenianego (mogłyby być stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*)).

Pozostałe leki wskazywane w wytycznych oraz ekspertów, są obecnie finansowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, zatem uwzględniając charakter zlecenia, nie stanowią one alternatywnych technologii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciała. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tecentriq, lek jest wskazany w:

- w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym (UC) po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną;
- w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii.

Uwzględniając wskazanie ze zlecenia Ministra Zdrowia, wskazania rejestracyjne nie obejmują wskazania wnioskowanego, tym samym jego stosowanie będzie się odbywało poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

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

W ramach analizy klinicznej wykonano wyszukiwanie, w trakcie którego odnaleziono 1 otwarte badanie jednoramienne II fazy w formie abstraktu konferencyjnego (badanie nieukończone), którego populacja jest zbliżona do wymienionego w zleceniu Ministra Zdrowia:

- Coyne 2018 (NCT03131684) – badanie analizujące wpływ atezolizumabu u pacjentów z nowo zdiagnozowanym i przerzutowym mięsakiem pęcherzykowym tkanek miękkich, którego nie można usunąć chirurgicznie, będących w wieku ≥ 2 lat (populacja pediatryczna) oraz ≥ 18 lat (populacja dorosłych). Podstawowym celem badania jest określenie obiektywnego wskaźnika odpowiedzi za pomocą kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST v.1.1). Pacjenci otrzymują atezolizumab we wlewie dożylnym trwającym 30-60 minut w cyklach co 21 dni przy braku progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Okres obserwacji po zakończeniu leczenia obejmuje 27-30 dni. Liczba pacjentów obejmuje 22 osoby; okres badania: 03.03.2017-31.10.2020.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z przedstawionymi danymi w publikacji Coyne 2018 odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*) wyniósł 42% (8/19), w tym u wszystkich pacjentów była to częściowa odpowiedź (PR, ang. *partial response*).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 5 cykli (zakres 4-19), mediana czasu leczenia 11 cykli (zakres 1-25 cykli).

Bezpieczeństwo

W publikacji Coyne 2018 opisano jedynie 3 przypadki toksyczności w stopniu 3. (osutka skórna, ból, złamanie), pozostałe działania niepożądane występowały w stopniu 1-2.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3075 pacjentów z licznymi rodzajami guzów.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należało: uczucie zmęczenia (35,5%), zmniejszony apetyt (26,0%), nudności (23,7%), kaszel (20,7%), duszność (20,7%), gorączka (19,9%), biegunka (19,8%), wysypka (19,2%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,3%), osłabienie (14,8%), bóle stawów (13,9%), świąd (12,5%) i zakażenia układu moczowego (11,7%).

Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należało: małopłytkowość, nadwrażliwość (zaburzenia układu immunologicznego), niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, hiponatremia, hipotensja, zapalenie płuc, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból brzucha, zapalenie jelita grubego, dysfagia, wzrost aktywności AspAT, wzrost aktywności ALAT, zapalenie wątroby, bóle mięśniowe-szkieletowe, reakcje związane z infuzją, choroby grypopodobne oraz dreszcze.

Specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności odnosiły się do działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Komunikaty dot. bezpieczeństwa

- URPLW MiPB – Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie URPLW MiPB zamieszczono informację dotyczącą ograniczenia wskazania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu miejscowego zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Podobny komunikat pojawił się w komunikatach EMA oraz FDA.

- EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

EMA podjęła decyzję o aktualizacji ChPL Tecentriq w związku z ograniczeniem wskazań do stosowania produktu leczniczego Tecentriq w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego u dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii, zawierającej cisplatynę.

EMA zatwierdziła wniosek o aktualizację ChPL Tecentriq w celu dodania zapalenia mięśnia sercowego, jako nowej reakcji niepożądanego opatej na wynikach skumulowanego przeglądu przypadków podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego. W konsekwencji zaktualizowano informacje dotyczące dawkowania i specjalnych ostrzeżeń.

- FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dwa komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z użyciem preparatu Tecentriq. U pacjentów z chorobą nowotworową, przyjmujących Tecentriq w ramach badań klinicznych, zgłaszano przypadki zapalenia mięśnia sercowego. Skumulowana analiza bazy danych dot. bezpieczeństwa leku Tecentriq, która zawiera dane z badań klinicznych (dane dla ok 8 tys. pacjentów) i po wprowadzeniu leku do obrotu (dane dla ok. 5 tys. pacjentów) (data wyłączenia danych 20 lutego 2017 r.), zawiera dwa przypadki zapalenia mięśnia sercowego bez zgonu. Mechanizm działania leku Tecentriq zezwala na możliwość rozwoju zapalenia mięśnia sercowego. Ponadto zapalenie mięśnia sercowego za pośrednictwem układu immunologicznego jest wymieniane na etykietach leków zbliżonych pod względem

mechanizmu działania do produktu leczniczego Tecentriq. Zaleca się całkowite odstawienie leku Tecentriq dla wszystkich stopni zapalenia mięśnia sercowego. Kortykosteroidy i / lub dodatkowe środki immunosupresyjne należy podawać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich z progresją choroby (ICD-10:C49.2). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL) lek Tecentriq nie jest obecnie zarejestrowany w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich.

W opinii jednego z ekspertów w dziedzinie onkologii klinicznej: „niepożądane działania atezolizumabu są możliwe do opanowania, ale korzyści w następstwie leczenia są trudne do określenia (raczej niewielkie)”.

Lek Tecentriq oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, który wskazuje na konieczność dodatkowego monitorowania.

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy mają wpływ:

- niska wiarygodność odnalezionego doniesienia w hierarchii badań naukowych (jedramienne, otwarte badanie II fazy);
- mała liczba dowodów naukowych wymuszająca oparcie analizy na jednym abstrakcie konferencyjnym (z uwagi na brak innych dowodów);
- opisanie w publikacji Coyne 2018 jedynie szczytkowych wyników próby klinicznej (dot. odpowiedzi na leczenie i podstawowego profilu bezpieczeństwa). W protokole zaplanowano także ocenę takich punktów końcowych jak: czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, ocenę immunologicznych biomarkerów w sparowanych biopsjach oraz odpowiedzi immunologicznej. Na tą chwilę brak jest informacji odnośnie wyników w tym zakresie;
- dostępność wyników dotyczących skuteczności jedynie odpowiedzi na leczenie (ORR jako pierwszorzędowy punkt końcowy) wyrażonej w postaci zmiany wielkości guza wg kryteriów RECIST, co nie jest jednoznacznie związane z wpływem na czas do progresji choroby (brak danych, planowana analiza) czy przeżycie (brak ujęcia tego punktu w protokole badania) i z tego względu w ocenie Agencji ORR nie powinien być postrzegany w omawianym przypadku jako istotny klinicznie punkt końcowy;
- fakt braku zakończenia badania (status w bazie clinicaltrials.gov wskazuje na trwającą rekrutację), jak również odległa data ostatecznego zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (została zaplanowana na koniec października 2020 roku), tym samym aktualnie dostępne dane mogą nie być wystarczające dla określenia realnej skuteczności interwencji;
- mała liczebność populacji badanej prawdopodobnie z uwagi na rzadki charakter choroby jaką jest ASPS; należy jednak podkreślić, że publikacja Coyne 2018 opiera się na wynikach uzyskanych w grupie 22 pacjentów, co stanowi mniej niż połowę szacowanej rekrutacji (46 osób zgodnie z aktualizacją informacji na dzień 20 marca 2019 r.);
- brak rozróżnienia wyników na populację pediatryczną i populację dorosłych, zaś zlecenie MZ dotyczy osób dorosłych;
- różnice w zastosowanych wcześniej liniach leczenia, m.in. w przytoczonym badaniu 7 z 22 pacjentów nie było wcześniej leczonych z powodu ASPS (mediana linii wcześniejszego leczenia wyniosła 3), zaś w trybie RDTL wymagane jest wyczerpanie refundowanych opcji terapeutycznych, co sprawia że pacjenci są mocno przeleczeni.

Efektywność technologii alternatywnych

Dowody odnoszące się do zastosowania alternatywnych technologii we wnioskowanym wskazaniu nie pozwalają na ocenę efektywności klinicznej.

Wytyczne NCCN rekomendowały pembrolizumab z dowodami 2B, które stanowią dowód niskiej jakości. Z kolei wytyczne ESMO, odnoszące się do cedyranibu, wskazują jednocześnie na brak wystarczających dowodów naukowych, że korzyści przeważają nad działaniami niepożądanymi.

Dowody uwzględnione w wytycznych odnoszą się do opisu efektów terapii u pojedynczych pacjentów, przy czym nie można jednoznacznie określić, czy i w jaki sposób ww. substancje czynne zostały zastosowane u uczestników badań.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt netto produktu leczniczego Tecentriq jednej fiołki wyniesie [REDAKTOWANE] PLN natomiast koszt netto 3 cykli terapii wynosi [REDAKTOWANE] PLN. Lek Tecentriq będzie stosowany co 21 dni w dawce 1200 mg (tj. 1 fiołka a 1200 mg). 3-miesięczna terapia obejmuje podanie 4 fiołek a 1200 mg.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Tecentriq jest refundowany w innych wskazaniach niż wymienione w zleceniu MZ. Cena hurtowa brutto wynosi 86 999,92 PLN.

Warto zauważyć, że koszt wskazany w zleceniu MZ jako kwota netto, jest równa kosztowi wskazanym w obwieszczeniu jako cena hurtowa brutto. W związku z powyższym koszt wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia jest wyższy niż ten wskazany w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Lek refundowany jest od stycznia 2019 roku. Zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ DGL) na okres styczeń-marzec 2019, koszt 1 fiołki atezolizumabu wynosi 1,07 zł (3 miesiące leczenia to koszt 4,31 zł). Jego wysokość prawdopodobnie wynika z wprowadzonego instrumentu dzielenia ryzyka, a brak informacji o jego mechanizmie, uniemożliwia szacowanie kosztów na podstawie komunikatu.

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

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 3 do 20 pacjentów.

Zgodnie z ceną hurtową brutto, pochodzącą z Obwieszczenia MZ, uwzględniając powyższe oszacowania, koszt stosowania atezolizumabu wyniesie:

- W okresie 3 miesięcznym: od 260 999,76 PLN do 1 739 998,40 PLN brutto;
- W rocznym okresie leczenia: od 1 109 248,98 PLN do 7 394 993,20 PLN brutto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do omawianego wskazania:

- ESMO- EURACAN 2018 – European Society for Medical Oncology;

- NCCN 2019 – National Comprehensive Cancer Network;
- PTOK 2013 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

W odnalezionych rekomendacjach zalecanym u pacjentów z z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (*alveolar soft part sarcoma*) jest sunitynib, a także pazopanib i pembrolizumab (NCCN) oraz cedyranib (ESMO). W żadnej z rekomendacji nie został wymieniony atezolizumab.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2932.2019.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), 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. U. z 2019 r., poz.1373), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 232/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich, progresja choroby (ICD: C49.2) oraz raportu nr OT.422.56.2019 Tecentriq (Atezolizumab) we wskazaniu: mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.