



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Z informacji otrzymanych wynika, że pacjent był leczony operacyjnie poprzez częściowe usunięcie guza, a następnie chemio-radioterapią z obserwowaną, mimo tego leczenia, progresją choroby. Kolejne badania pacjenta wykazujące progresję zostały ocenione przez neurochirurgów jako przypadek nieoperacyjny.

Pacjent ze środków własnych został poddany terapii pembrolizumabem i bevacyzumabem. Uzyskano poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie niedowładów, ustanie napadów padaczkowych, zmniejszenie obrzęku. Obecnie jest w stanie stabilnym z utrzymującą się remisją w badaniach obrazowych MR.

Dodatkowo, Konsultant Kraju w dziedzinie onkologii klinicznej przekazał dodatkowe informacje dotyczące pacjenta: „stwierdzono w przeprowadzonych badaniach molekularnych bardzo duże obciążenie mutacyjne (w tym obecność mutacji genu POLE) (...)”.

Wniosek nie zawiera jednak danych ile wynosi PFS ani również kiedy pacjent miał postawione pierwotnie rozpoznanie GBM.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Reardom 2018) oraz opis przypadku Schwartz 2018. Badanie Reardom 2018 było badaniem randomizowanym, otwartym porównującym dwie kohorty (kohorta A stosująca bevacyzumab i pembrolizumab oraz kohorta B stosująca pembrolizumab w monoterapii).



Dodatkowo włączono jedno badanie retrospektywne Kurz 2018.

W żadnym badaniu nie podano schematu pembrolizumab i bewacyzumab w dawkowaniu zgodnym z wniosku RDTL.

Jedyne badanie prospektywne, randomizowane zostało opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.

W badaniu retrospektywnym Kurz 2018 poza pembrolizumabem podawano także inny lek skierowany przeciwko immunoregulatorowemu receptorowi PD-1 – niwolumab, natomiast bewacyzumab był podawany u 90% pacjentów.

We włączonych badaniach nie uwzględniono w analizie pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym (w tym z mutacją w genie POLE).

Fakt ten powoduje, że obserwowana poprawa w omawianym przypadku nie znajduje potwierdzenia w badaniach obserwacyjnych, ze względu na brak wyłonienia pacjentów o profilu genetycznym zbliżonym do wnioskowanego przypadku.

Dodatkowo najnowsze doniesienia sugerują wyższość podawania bevacuzymabu drogą dotętniczą z przerwaniem bariery krew mózg mannitołem ze znaczną redukcją rozmiarów guza i wydłużeniem OS (BMJ Case Reports CP 2019;12:bcr-2018-014469).

Należy również uwzględnić, że wszystkie terapie ratunkowe opisywane w literaturze dotyczą przypadków uprzednio leczonych wg uznanych standardowych schematów obejmujących wcześniejszą radioterapię z równoczesową terapią temozolamidem, które nie niosą zadawalających wyników terapii i dotyczą w większości pacjentów w bardzo złym stanie.

Ponadto, najnowsze badania wskazują temozolamid jako jeden z czynników indukujących hypermutacje glejaków powodującą w rezultacie progresję choroby bez reakcji na dotychczasowe leczenie.

(Front. Oncol., 04 February 2019 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00041>)

Bezpieczeństwo stosowania

Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- Perforacje żołądkowo-jelitowe.*
- Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwioplucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.*
- Tętnicza zakrzepica zatorowa.*

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Profil bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 4948 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 obejmują wszystkie zgłoszone działania niepożądane, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) i Keytruda (pembrolizumab). Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.

Konkurencyjność cenowa

Istnieje rozbieżność szacunkowa terapii pomiędzy wnioskowaną ceną a szacunkami Agencji na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Dane kosztowe na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi 1 409 206 netto, zaś koszt rocznej terapii to 5 636 825 netto.

Dane kosztowe na podstawie wniosku RDTL

Szacowany koszt dla 10 pacjentów 3 miesięcznej terapii schematem bewacyzumab + pembrolizumab wynosi [REDAKTOWANO] netto, zaś koszt rocznej terapii to [REDAKTOWANO] netto.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnalezione wytyczne kliniczne zwracają uwagę na brak wyznaczonego standardu postępowania w przypadku progresji glejaka wielopostaciowego. Przy nawracającej chorobie wybór terapii powinien być uzależniony od stanu zdrowia pacjenta oraz wcześniejszego leczenia. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz samego pembrolizumabu. Wśród możliwych do zastosowania opcji leczenia wymienia się: ponowną resekcję chirurgiczną, ponowną radioterapię i chemioterapię opartą na pochodnych nitrozomocznika lub temozolomidzie lub leczenie objawowe. Bewacyzumab jest wymieniany przez rekomendacje europejskie (EANO 2014, ESMO 2014), amerykańskie (ASCO 2016) i hiszpańskie (SEOM 2017) - zaznacza się uzyskiwany w badaniach klinicznych wysoki poziom odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia wolnego od progresji, przy jednoczesnym braku udowodnionego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Z kolei wytyczne NICE 2018 nie rekomendują stosowania bewacyzumabu.

W świetle opisanych powyżej wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów, technologiami możliwymi do zastosowania w omawianym wskazaniu są: powtórny zabieg chirurgiczny, ponowna radioterapia, chemioterapia oraz leczenie objawowe. Technologie te są finansowane ze środków publicznych i zostały zastosowane u chorego.

Uwagi Rady:

Wnioskowana terapia w ramach RDTL powinna zawierać ograniczenia stosowania wyłącznie dla pacjentów, u których stwierdzono korzystny efekt stosowania wnioskowanego leku w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.85.2019 „Keytruda (pembrolizumab), Avastin (bevacyzumab) we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9)”. Data ukończenia: 16.10.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH i Merck Sharp & Dohme B.V.