



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy
o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9)

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, fiolka 25 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie obejmowało: chemioterapię BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna), chemioterapię FOLFIRI (irynotekan, folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy, fluorouracyl) oraz radioterapię na obszar zmian meta w kościach. Dodatkowo wskazano występujące u pacjenta fenotypy komórek raka: CK7 (+), TTF1 (-), p40 (-), Mucykarmin (+), SALL4 (-), CD30 (-), CD117 (-), Oct 3/4 (-), PD-L1 (+) w blisko 100% komórek raka. Przebieg kliniczny choroby wskazuje na możliwy punkt wyjścia z płuca.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Keytruda jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD 10 C43)”.

Dla wskazania, którego dotyczy wniosek RDTL, tj. rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca, wytyczne dotyczące CUP (ang. Cancer of unknown primary)



zalecają ścieżkę postępowania opartą na wytycznych odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). W przypadku leczenia nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym wydaje się jednak, że spośród inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) pod uwagę brany jest głównie pembrolizumab i niwolumab (Haratani 2019). W literaturze odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu.

Bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zgłaszano bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA: Lek Keytruda jest skuteczny pod względem poprawy czasu przeżycia lub opóźnienia nasilenia się objawów choroby u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami bądź nowotworami, które rozprzestrzeniły się do innych części organizmu, lub gdy nastąpił ich nawrót. U niektórych pacjentów dla uzyskania skuteczności leku konieczne jest, aby guz wytwarzał wysoki poziom PD-L1. Lek Keytruda jest również skuteczny w zapobieganiu nawrotowi czerniaka u pacjentów po zabiegu chirurgicznym. Działania niepożądane tego leku są możliwe do kontrolowania i podobne do działań niepożądanych innych leków przeciwnowotworowych. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Źródło: EMA/235911/2019; EMEA/H/C/003820

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda (8 fiolek leku, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL (55 445,85 zł).

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

Ze względu na ograniczenia czasowe nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

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

Dla wskazania, którego dotyczy wniosek RDTL, tj. rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca, wytyczne dotyczące CUP zalecają ścieżkę postępowania opartą na wytycznych odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PD-L1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). W przypadku leczenia nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym wydaje się jednak, że spośród inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) pod uwagę brany jest głównie pembrolizumab i niwolumab (Haratani 2019). Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania tych leków w leczeniu CUP, w tym badanie II fazy pembrolizumabu (NCT03391973 i NCT03752333) i badanie II fazy niwolumabu (NivoCUP, UMIN-CTR ID UMIN000030649).

Zgodnie z powyższym zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu jest niwolumab.

Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem (oszacowanej analogicznie do wniosku dla rzeczywistego czasu leczenia wynoszącego 12 tygodni), przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL wynosi: 96 599,52 zł (wg cen z Obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r.) lub 57 959,64 zł (wg komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.).

Nie odnaleziono danych naukowych dotyczących stosowania tej terapii u chorych we wnioskowanym wskazaniu, z nadekspresją PD-L1.

Należy zwrócić uwagę, że dla obu leków wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

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.422.96.2019 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9)”. Data ukończenia: 31 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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: Merck Sharp & Dohme B.V.