

Opinia nr 10/2020

z dnia 30 stycznia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), 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 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41).

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przytoczone w analizie dowody pośrednie, odnoszą się do innego wskazania niż wnioskowane. Uwzględniając powyższe, brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do sposobu postępowania we wnioskowanym wskazaniu.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, brak jest odniesienia do wskazania określonego wnioskiem.

Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakami kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu:

wielogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), 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 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mięsak naczyniowy kości, inaczej naczyniakomięsak kości, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia, jest pierwotnym naczyniopochodnym nowotworem złośliwym kości (PTOK 2019). Naczyniopochodne nowotwory złośliwe – angiosarkoma – to z kolei nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, charakteryzujące się obecnością szybkodzielących się, obszernie infiltrujących, anaplastycznych komórek pochodzących z naczyń krwionośnych.

Mięsaki naczyniowe kości (angiosarkoma kości – ASK) występują głównie w długich kościach tubularnych, najczęściej w kości ramieniowej, udowej oraz piszczelowej, chociaż inne lokalizacje kostne są również możliwe, w tym w 1/3 przypadków stwierdza się wielogniskowość. Charakteryzują się wysoką nawracalnością, ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów odległych jest wysokie.

ASk stanowią mniej niż 1% pierwotnych nowotworów kości. Występują w każdej grupie wiekowej bez względu na płeć, aczkolwiek różne źródła podają niejednoznaczne informacje na ten temat.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając charakter zlecenia oraz wytyczne kliniczne za technologię alternatywną należy uznać brak leczenia.

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mięsaków kości nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do leczenia naczyniakomięsaków kości.

Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakiem kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) 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, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga 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 mikrośrodkowisku guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- monoterapii w leczeniu 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;

- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca 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;
- monoterapii w leczeniu 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;
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10;
- monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych, zatem podanie produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu będzie zastosowaniem off-label.

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

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości.

W związku z powyższym zdecydowano o włączeniu, jako dowodów pośrednich, publikacji opisujących pojedyncze przypadki lub serie przypadków zastosowania PEM w leczeniu naczyniakomięsaków innych struktur anatomicznych:

- Florou 2019 – – retrospektywna analiza 7 przypadków naczyniakomięsaka, w tym 5 skóry (cAS), 1 pierwotnego piersi i 1 piersi związanego z radioterapią. 3 pacjentów z cAS oraz 2 pacjentki z AS piersi stosowało PEM jako kolejna linia leczenia, przy czym pacjentka z pierwotną AS piersi przyjmowała PEM w skojarzeniu z aksytynibem.;
- Hamacher 2018 – opis przypadku, cAS leczonych PEM jako kolejna linia leczenia.
- Sindhu 2017 – opis przypadku, cAS leczonych PEM jako kolejna linia leczenia.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Włączone opisy serii lub pojedynczych przypadków przedstawiały informacje o łącznie pięciu pacjentach cierpiących na skórny postać naczyniakomięsaka (cAS) oraz dwóch na naczyniakomięsaka piersi. Pięciu pacjentów: 4 z cAS i 1 z AS piersi związaną z radioterapią, uzyskało częściową odpowiedź na leczenie.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W opisach przypadków włączonych do analizy, zawarto informację, że u jednego pacjenta rozwinęło się immunologiczne zapalenie wątroby, które spowodowało wstrzymanie podawania PEM oraz stosowanie zmniejszonych dawek prednisonu.

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda wskazują na występujące działania niepożądane podczas monoterapii pembrolizumabem:

- bardzo często ($\geq 1/10$): 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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii pembrolizumabem nie została oceniona konkretnie we wnioskowanym wskazaniu przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych odnoszących się bezpośrednio do zastosowania pembrolizumabu we wskazaniu wymienionym w zleceniu Ministra Zdrowia. Włączone dowody dotyczą naczyniakomięsaków innych struktur anatomicznych, zaś efektywność terapii może być różna w zależności od rodzaju tkanki zajętej nowotworem.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zlecenia Ministra Zdrowia, koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Keytruda wynosi [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 1 stycznia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Ketruda jest [REDACTED] wskazany w zleceniu Ministra Zdrowia.

Oszacowany koszt 3 miesięcy leczenia cyklu stosowania leku u jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu, iż w tym czasie pacjent wykorzysta 8 fiolek leku, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wynosi [REDACTED].

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

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opiniach ekspertów oszacowano liczbę pacjentów od 1 do 5.

W związku z powyższym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosić mogą od [REDAKTOWANO] do [REDAKTOWANO] brutto na 3 miesięczną terapię, odpowiednio dla od jednego i do pięciu pacjentów stosujących 3-miesięczną terapię pembrolizumabem.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu mięsaków kości nie wyszukano żadnych wytycznych odnoszących się do leczenia naczyniakomięsaków kości – przeszukano strony internetowe PTOK, ASCO, ESMO oraz NCCN. Jedynie w wytycznych polskich – PTOK 2019 – odnaleziono dokument o leczeniu mięsaków kości, gdzie naczyniakomięsak był wymieniany jako jedno z rzadszych rozpoznań, jednak bez opisu sposobu leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6609.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), 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 z późn. zm.), na Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) oraz raportu nr OT.422.1.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.