

Opinia nr 8/2021

z dnia 18 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) 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. 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uwzględniono, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji chorych (tj. ze złośliwym odosobnionym guzem włóknistym - ang. *malignant solitary fibrous tumor*).

W analizie klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o badanie II fazy, przedstawiono wyniki pochodzące z abstraktu konferencyjnego Nathenson 2020, które dotyczyły wyłącznie subpopulacji chorych z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym. W badaniu (w populacji innej niż analizowana) uzyskano prawdopodobieństwo PFS na poziomie 42% oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5%. Należy jednak zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii, który nie został spełniony. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym najnowszej rekomendacji NCCN z 2021 roku, nie wymienia się terapii skojarzonej pembrolizumabem i erybuliną jako możliwości leczenia ocenianego typu mięsaka.

Ponadto analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda, tym samym relacja korzyści do ryzyka zastosowania takiego

leczenia nie jest znana. Jednocześnie w treści zlecenia wskazano, że terapia ma charakter eksperymentu medycznego wymagającego zgody Komisji Bioetycznej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w skojarzeniu:

- Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml,
- Halaven (erybulina) roztwór do wstrzykiwań, fiolka 0,88 mg/2 ml

we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49), 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

ICD-10: C49 – Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich

Mięsaki to pierwotne nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich, powstające na skutek niekontrolowanego wzrostu patologicznych komórek. Termin ten obejmuje grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej, z tkanek miękkich, np. tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, czy też z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Nowotwory tkanek miękkich najczęściej występują w obrębie kończyn dolnych (40%), kończyn górnych (20%), głowy i szyi (10%) oraz tułowia z przestrzenią zaotrzewnową (30%). Charakterystycznym objawem mięsaków tkanek miękkich (MTM) jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo.

Złośliwe nowotwory tkanek miękkich (mięsaki tkanek miękkich [MTM]) stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (u dzieci 10-15%). W Polsce liczbę MTM szacuje się na ~1000 nowych przypadków rocznie. W Europie zapadalność roczna wynosi ~4/100 000. Nowotwory tkanek miękkich mogą występować w każdym wieku, ale częstość ich występowania zwiększa się z wiekiem i jest nieco wyższa u mężczyzn.

Rokowanie w przypadku MTM jest niekorzystne, ale stopniowo się poprawia – obecnie szacuje się, że 5 lat po rozpoznaniu MTM przeżywa 55–80% chorych, u których guz zlokalizowany był w kończynie.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe, wytyczne kliniczne oraz informacje zawarte we wniosku MZ uznano, że dla leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z erybuliną alternatywną technologią medyczną w ocenianym wskazaniu jest sorafenib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Keytruda zawiera substancją czynną - pembrolizumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD 1) i blokującym jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD L2.

Produkt leczniczy Halaven zawiera mezylan erybuliny - inhibitor dynamicznej niestabilności mikrotubul, należący do klasy halichondrynowych leków przeciwnowotworowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Keytruda jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- Czerniak,
- Niedrobnokomórkowy rak płuca,
- Klasyczny chłoniak Hodgkina,
- Rak urotelialny,
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi,
- Rak nerkowokomórkowy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Halaven jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- Rak piersi,
- Tłuszczakomięsak.

Analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Keytruda i Halaven.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji.

Wobec tego w analizie klinicznej uwzględniono, odnaleziony w wyniku wyszukiwania niesystematycznego, abstrakt konferencyjny Nathenson 2020. W abstrakcie opisano wyniki II fazy badania oceniającego skuteczność stosowania erybuliny w skojarzeniu z pembrolizumabem u 57 chorych z przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich (tłuszczakomięsakiem, mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym lub niezróżnicowanym/niesklasyfikowanym mięsakiem wielopostaciowym).

Należy podkreślić, że w niniejszym abstrakcie przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym (inna niż analizowana populacja).

W badaniu oceniano:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),
- współczynnik korzyści terapeutycznych (CBR).

Analizę skuteczności komparatora oparto na wynikach jednoramiennego badania II fazy - Valentin 2013, w którym uczestniczyło 5 chorych z przerzutowym włókniakomięsakiem w fazie progresji, stosujących sorafenib w dawce 800 mg dziennie.

Skuteczność kliniczna

Nathenson 2020

Wyniki dla kohorty z mięśniakomięsakiem gładkokomórkowym (LMS)

W okresie follow-up wynoszącym 19,7 tyg. (mediana) nie osiągnięto mediany OS;

Wyniki uzyskane po 12 tygodniach terapii:

- Mediana PFS: 11,1 tyg.;
- Prawdopodobieństwo PFS: 42,1% (90% CI: 27,0% -65,5%);
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5,3%;
 - odsetek pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną (CBR): 26,3%,
 - częściowa odpowiedź na leczenie: 1 pacjent,
 - stabilizacja choroby: 5 pacjentów.

Należy zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii.

Bezpieczeństwo kliniczne

Nathenson 2020

Wyniki dla kohorty z mięśniakomięsakom gładkomórkowym (LMS)

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem były: słabość, neutropenia, anoreksja, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) i nudności.

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 68% pacjentów, a do zgłaszanych najczęściej należały: neutropenia, niedokrwistość, utrata masy ciała, biegunka, zwiększenie poziomu lipazy i fosfatazy zasadowej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Keytruda do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia (w monoterapii) należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Według charakterystyki produktu leczniczego Halaven do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, duszność, kaszel, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, utrata włosów, ból stawów i mięśni, ból pleców, ból kończyn, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- zaprezentowane w analizie wyniki nie odnoszą się do wnioskowanego wskazania;
- włączone do analizy klinicznej badanie opublikowano wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego;

- w badaniu Valentin 2013, kryteria włączenia pacjentów uwzględniały przejście nie więcej niż dwóch linii leczenia, zatem populacja nie jest zgodna z wnioskowaną, w przypadku której zastosowano 5 linii leczenia systemowego.

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych ustalono, że technologią alternatywną dla pembrolizumabu i erybuliny w analizowanym wskazaniu jest sorafenib.

W badaniu Valentin 2013 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 19,7 miesiąca.

U dwóch pacjentów choroba nie postępowała po 9 miesiącach od rozpoczęcia terapii, podczas gdy 1 miesiąc przed rozpoczęciem terapii sorafenibem była w fazie progresji (u jednego z pacjentów progresję choroby stwierdzano jeszcze w 60 dniu). Żaden pacjent nie uzyskał obiektywnej odpowiedzi.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony do opisanego w ChPL – najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. stopnia był zespół dłoniowo-podeszwy, który wystąpił u 2 pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii pembrolizumabem (12 fiolek) wynosi ██████████ zł. Jest to koszt ██████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii erybuliną (20 fiolek) wynosi ██████████ zł. Lek Halaven nie jest obecnie refundowany, zatem nie ma ustalonej ceny urzędowej.

Obliczony na podstawie zleceń MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekami Halaven (erybulina) i Keytruda (pembrolizumab) wynosi ██████████ zł.

W przedmiotowej ocenie jako technologię alternatywną przyjęto sorafenib.

Zgodnie z ChPL Nexavar (sorafenib), zalecana dawka sorafenibu u dorosłych to 800mg, czyli 4 tabletki na dobę. Przyjmując, że terapia 3-miesięczna obejmuje 90 dni, pacjent będzie potrzebował 4 opakowań leku Nexavar, łącznie za 57 337,32 zł brutto (wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania wydane przez:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK 2017);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2018),

Żaden z odnalezionych dokumentów nie odnosi się do wnioskowanej terapii skojarzonej erybuliną i pembrolizumabem.

Wytyczne PTOK 2017 u pacjenta z mięsakiem tkanek miękkich w stadium uogólnienia w kolejnych liniach leczenia zalecają pazopanib lub trabektydynę.

Wytyczne ESMO-EURACAN 2018 zalecają, aby stosować terapię systemową u wcześniej leczonych pacjentów. Jeśli tylko stan chorego na to pozwala, wytyczne zachęcają do uczestnictwa w badaniach klinicznych. Wśród technologii lekowych, które mogłyby być zastosowane w omawianej populacji rekomendacje wskazują: ifosfamid w wysokich dawkach (u pacjentów leczonych wcześniej ifosfamidem w dawkach standardowych gdy podczas terapii nie nastąpiła progresja), trabektydynę, pazopanib, dakarbazynę lub regorafenib (w przypadku pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną). Wytyczne ESMO-EURACAN 2018 wskazują również na istnienie niepotwierdzonych dowodów na aktywność sunitynibu w leczeniu miejscowych guzów włóknistych (*ang. solitary fibrous tumours*).

Wytyczne NCCN 2021 wśród preferowanych schematów w leczeniu zaawansowanej lub przerzutowej choroby wymieniają pazopanib, trabektydynę oraz erybulinę, zaś w leczeniu guzów włóknistych preferowane terapie to bewacyzumab w skojarzeniu z temozolomidem, sunitynib, sorafenib lub pazopanib. Wśród innych rekomendowanych schematów wytyczne amerykańskie dopuszczają też dakarbazynę, ifosfamid, temozolomid, winorelbinę lub regorafenib. W niektórych sytuacjach dopuszczają również zastosowanie pembrolizumabu.

Warto nadmienić, że najnowsze wytyczne (NCCN) powstały w oparciu o nowe dowody naukowe między innymi dotyczące zastosowania erybuliny.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.12.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3963.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 14/2020 z dnia 18 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) oraz raportu nr OT.422.173.2020, OT.422.174.2020 Halaven (erybulina) w skojarzeniu z Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 12 stycznia 2021 r.