

Opinia nr 90/2019

z dnia 25 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), 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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), 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 zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 jednoramienne badania kliniczne (Keynote-013, Keynote-170) do których włączono pacjentów z nawracającym i opornym chłoniakiem pierwotnym śródpiersia z dużych komórek B.

Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą 2,3 oraz 20,5 miesiąca.

W momencie odcięcia danych w badaniu Keynote- 170, 10 leczonych pacjentów nie osiągnęło jeszcze pierwszej oceny odpowiedzi (żaden nie zaprzestał leczenia). Wśród pozostałych 23 pacjentów wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 35% według zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR) i oceny badacza. Według BICR odpowiedzi na leczenie były następujące: 3 (13%) całkowite odpowiedzi, 5 (22%) częściowych odpowiedzi, 4 (17%) stabilizacje choroby, 5 (22%) postępujących chorób i 6 (26%) nieocenionych.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest w aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), 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.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie allo-HSCT w przypadku uzyskania remisji.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak szarej strefy (GZL, ang. *grey zone lymphoma*) – niesklasyfikowany chłoniak z komórek B o morfologii pośredniej pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL), odznaczający się przejściowymi, wspólnymi cechami obu jednostek. Chłoniak szarej strefy występujący w śródpiersiu (MGZL – ang. *mediastinal grey zone lymphoma*) występuje częściej u młodych mężczyzn, z medianą wieku pacjentów wynoszącą 30 lat. Są to chłoniaki bardzo rzadkie. Nie odnaleziono informacji o zapadalności oraz chorobowości. Rokowanie zależy od wielu czynników, w tym od stadium chłoniaka, odpowiedzi na leczenie i ogólnego stanu zdrowia danej osoby.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając odnalezione wytyczne nie odnaleziono technologii alternatywnych dla pembrolizumabu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

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

1. w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
2. w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
3. w monoterapii do stosowania 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, *tumor proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

4. w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania 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.
5. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
6. w monoterapii do stosowania 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.
7. w monoterapii do stosowania 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.
8. w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
9. w monoterapii do stosowania 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 ≥ 10 .
10. w monoterapii do stosowania 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.
11. w skojarzeniu z aksytynibem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, *renal cell carcinoma*) u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie dotyczy nawracającego i opornego chłoniaka szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Wskazanie to nie mieści się w zarejestrowanych.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne:

- Keynote-013 – badanie fazy Ib, do którego włączano pacjentów z nawrotowym/opornym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (rrPMBCL). Do badania włączono 19 pacjentów;
- Keynote-170 – badanie kliniczne fazy II, badanie jednoramienne. Do badania włączono 33 pacjentów z nawracającym i opornym chłoniakiem pierwotnym śródpiersia z dużych komórek

B, którzy nie przeszli lub nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (auto SCT) rrPMBCL;

Odnaleziono także 1 publikację Melani 2017, w której zostały przedstawione 3 opisy przypadków pacjentów z chłoniakiem szarej strefy, leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1, w tym 2 pacjentów leczonych pembrolizumabem.

Dodatkowo na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono trwające badanie, do którego włączono 52 pacjentów leczonych pembrolizumabem w nawrotowym i opornym chłoniaku szarej strefy, pierwotnym chłoniaku ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) oraz innych rozlanych chłoniakach z dużych komórek B (DLBCL). Aktualnie nie ma dostępnych wyników omawianego badania.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało 41% (7/17) pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), 5 częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 6 stabilizacje choroby (SD).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca (zakres 3,4-27,4 miesiący), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z CR 2,3 oraz 20,5 miesiąca.

Dwóch pacjentów ze stabilizacją choroby (SD) zostało poddanych allo-SCT po zaprzestaniu leczenia pembrolizumabem.

Zgodnie z publikacją Keynote-170, w momencie odcięcia danych u 10 leczonych pacjentów nie zarejestrowano jeszcze pierwszej oceny odpowiedzi (żaden nie zaprzestał leczenia). Wśród pozostałych 23 pacjentów wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *Objective response rate*) wyniósł 35% według zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR) i oceny badacza. Według BICR odpowiedzi na leczenie były następujące: 3 (13%) całkowite odpowiedzi, 5 (22%) częściowych odpowiedzi, 4 (17%) stabilizacje choroby, 5 (22%) postępujących chorób i 6 (26%) nieocenionych.

W publikacji Melani 2017 pierwszy przypadek dotyczy 18-letniej kobiety ze zdiagnozowanym chłoniakiem śródpiersia w szarej strefie. Biopsja śródpiersia wykazała chłoniaka o fenotypie pośrednim między DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B, ang. *diffuse large B cell lymphoma*), a cHL (chłoniak Hodgkina, ang. *classical Hodgkin lymphoma*) z ekspresją CD20, CD30 i CD15. Zastosowano schemat DA-EPOCH-R (dostosowana dawka etopozydu, doksorubicyna, cylofosfamid, winkrystyna, prednizon z rytuksymabem), po którym uzyskano częściową odpowiedź. Po sześciu tygodniach od zastosowania ratunkowej radioterapii nastąpiła progresja choroby. Podanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi metabolicznej. Po 235 dniach leczenia u pacjentki wykonano przeszczep allogeniczny.

Pacjent drugi to 72-letni mężczyzna z diagnozą chłoniaka śródpiersia w szarej strefie. Wyniki biopsji wskazały na obecność chłoniaka o fenotypie pośrednim pomiędzy DLBCL, a cHL z ekspresją CD30 i PAX5 oraz brakiem ekspresji CD10, CD20 i CD15. Po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie schematem DA-EPOCH-R doszło do progresji choroby. Podanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie całkowitej poprawy metabolicznej i remisji choroby po 381 dniach terapii.

Trzeci opis dotyczy 80-letniej kobiety, u której po wykonaniu biopsji pachowego węzła chłonnego uzyskano wyniki wskazujące na chłoniaka o fenotypie pośrednim między DLBCL, a cHL (z ekspresją CD20, CD30 i CD15). Po zastosowaniu schematu DA-EPOCH-R uzyskano całkowitą poprawę metaboliczną, jednak nastąpił nawrót i progresja choroby po stosowaniu brentuksymabu vedotin, a także schematu opartego na rytuksymabie, gemcytabinie, oksaliplatynie oraz naświetlania śródpiersia. Po podaniu niwolumabu uzyskano całkowitą poprawę metaboliczną oraz remisję choroby po 161 dniach terapii.

Bezpieczeństwo

W badaniu Keynote-013 u 11 (61%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (DRAEs - drug related adverse events). Większość była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej odnotowywano niedoczynność tarczycy, biegunkę, nudności, zmęczenie, gorączkę i zmniejszenie apetytu (po 2 pacjentów). U 1 osoby wystąpiła neutropenia w 3 stopniu ciężkości. Także u 1 wystąpiła choroba wenokluzyjna wątroby w 4 stopniu ciężkości, (po allogenicznym SCT w okresie obserwacji po odstawieniu pembrolizumabu).

W badaniu Keynote-170 ogółem u 6 na 33 pacjentów (18%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event* – AEs), a u 19 na 33 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (–ang. *drug related adverse events* - DRAEs). DRAEs stopnia 3., jakie wystąpiły u pacjentów były następujące: neutropenia (n=5); wzrost aktywności enzymów wątrobowych (n=2), astenia (n=1) i pneumonia (n=1). U jednego pacjentów wystąpiły DRAEs 4. stopnia tj. neutropenia. Nie zaraportowano zgonów, które mogły być wynikiem stosowania leków.

Zgodnie z ChPL Ketruda do działań niepożądanych dla pembrolizumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) 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.

Do działań niepożądanych występujących często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zapalenie płuc, trombocytopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, rumień, bielactwo, suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Keytruda nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Brak danych dot. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanych badań dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Dodatkowo dostępne jednoramienne badania przeprowadzone były na niewielkich grupach pacjentów.

Efektywność technologii alternatywnych

Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3-miesięcznej terapii (8 fiolek à 4 ml, 25 mg/ml) lekiem Keytruda wyniesie ██████ zł brutto. Wnioskowany koszt jednego opakowania 4 ml wynosi zatem ██████ zł. Cena hurtowa leku Keytruda 4 ml z aktualnego obwieszczenia MZ wynosi 16 899,53 zł. Należy zaznaczyć, że ostatnia realna cena leku raportowana przez DGL NFZ (marzec 2019, za Ikar PRO) wyniosła 6 937,54 zł.

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

Ze względu na brak danych pozwalających określić liczebność populację pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach RDTL, odstąpiono od przeprowadzenia analizy pozwalającej ocenić wpływ wnioskowanej interwencji na budżet płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne 3 organizacji w zakresie omawianego problemu zdrowotnego:

- British Society for Haematology (BSH) 2018;
- Albert Health Services (AHS) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019.

Wytyczne NCCN odwołują się do braku standardów leczenia chłoniaka szarej strefy. Jako leczenie zalecają stosowanie schematów terapeutycznych podobnych do stosowanych w przypadku opornego/ nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B. Jako możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B (dla pacjentów, którzy będą kwalifikowani do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych) wytyczne wymieniają:

- Schematy:
 - DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) +/- rytuksymab;
 - DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) +/- rytuksymab;
 - ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) +/- rytuksymab;
 - GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) +/- rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) +/- rytuksymab;
 - GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) +/- rytuksymab;
 - ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) +/- rytuksymab;
 - MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) +/- rytuksymab;
- pembrolizumab.

Wytyczne AHS 2019 zalecają stosowanie schematu R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon) x 6 cykli dla większości pacjentów z chłoniakiem o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL, a chłoniakiem Hodgkina oraz schematu RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon), a następnie wykonanie ASCT (autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku, ang. *autologous stem cell transplantation*), jeśli występują czynniki wysokiego ryzyka IPI = 3-5.

Wytyczne BSH 2019 dotyczące leczenia pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B zalecają udział pacjentów w badaniu klinicznym, a także stosowanie schematu RCHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) x 6 z radioterapią miejsc zajętych przez nowotwór (ISRT – ang. *involved site radiation therapy*). Jako alternatywne leczenie stosowanie schematu DA-EPOCH-R (dostosowana dawka etopozydu, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna i rytuksymab) x 6 bez ISRT.

Wytyczne BSH 2019 dotyczące leczenia opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B zalecają stosowanie radioterapii, jeśli została pominięta w początkowej terapii oraz udział w badaniu klinicznym. Leczenie ratunkowe powinno być takie samo jak to stosowane w leczeniu

nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B przy wzmocnieniu terapii poprzez leczenie mieloablacyjne (HDT - ang. *high-dose therapy*) i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT). Należy rozważyć również radioterapię przed lub po ASCT jeżeli nie była wcześniej stosowana.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 27.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5160.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), 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 podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 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 wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) oraz raportu nr OT.422.87.2019 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).