



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 100 mg, we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, PMBL/ PMBCL) jest rzadkim agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) z limfocytów B wywodzących się z grasicy. Stanowi 2 – 4% chłoniaków nieziarnicznych i 6–10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u dorosłych. Występuje głównie u młodych dorosłych, mediana wieku – 35 lat i występuje dwukrotnie częściej u kobiet.

Zlecenie dotyczy pacjenta z rozpoznaniem chłoniak śródpiersia z komórek B, u którego zastosowano dotychczas następujące leczenie: : chemioterapia z HD-MTX wg GMALL B-ALL/NHL 2002; RCHOP.

Produkt leczniczy Keytruda aktualnie jest refundowany w dwóch programach lekowych: B.59 „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” oraz B.6 „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, a zarejestrowany w wskazaniach: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, rak nerkowokomórkowy, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi. Wnioskowane wskazanie, tj. pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) jest tym samym wskazaniem off –label. Jednakże w 2018 r. FDA w trybie przyspieszonym zatwierdziła stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) do leczenia dorosłych i dzieci z pierwotnie opornym



chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma) lub z nawrotami po dwóch lub więcej wcześniejszych liniach leczenia. Dawkowanie we wniosku RDTL dla pembrolizumabu wynoszące 200 mg iv co 3 tygodnie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub u pacjentów z remisją do 24 miesięcy jest zgodne z zalecaniami wydanymi FDA w leczeniu osób dorosłych z PMBCL.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa nierandomizowane, wieloośrodkowe badania prowadzone metodą otwartej próby: KEYNOTE 170 (NCT02576990) i KEYNOTE 013 (NCT01953692) dotyczące zastosowania pembrolizumabu we wskazaniu PMBCL. W badaniu KEYNOTE 013 (badanie fazy Ib) pacjenci z PMBCL (21 osób) stanowili jedną z 7 kohort pacjentów z nowotworami hematologicznymi, a w badaniu KEYNOTE 170 (badanie II fazy) stanowili jedną dwóch kohort (53 osoby).

Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). Mediana czasu do odpowiedzi 2,7 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 10,4 mc i 31,4 mc.

W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,9 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, natomiast mediana OS nie została osiągnięta.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 rekomendują zastosowanie pembrolizumabu we wskazaniu PMBCL (siła rekomendacji 2A). Polskie i europejskie wytyczne u pacjentów z nawrotową postacią chłoniaka z dużych komórek B rekomendują leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z wynikami obu badań zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u ponad połowy pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (14%). Zgodnie z ChPL leku Keytruda najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, nudności, biegunka, niedokrwistość, a najcięższe stanowiły działania pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████ zł brutto. Koszt 3 miesięcy terapii schematem niwolumabu i brentuksymabu vedotin (produkt lecznicze Opdivo i Adcetris) wynosi: od 203 054 PLN do 220 730 PLN. Brak danych kosztowych dotyczących terapii preparatem Yescarta.

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

Brak danych o ewentualnej liczbie pacjentów kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanego leczenia.

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

Alternatywną technologią kliniczną wskazaną w wytycznych NCCN 2020 jest zastosowanie schematu niwolumab +/- bretuksymab vedotin (siła rekomendacji 2B) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania powyższego schematu opisano w oparciu o badanie CheckMate 436 (Zinzani 2019). Wyniki: Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca wśród trzydziestu pacjentów z rrPMBL, obiektywny wskaźnik odpowiedzi ORR wynosił 73%, z całkowitą remisją (CR) 37% ocenianą przez badacza, ORR wynosił 70%, z całkowitym wskaźnikiem odpowiedzi metabolicznej 43% (ang. complete metabolic response rate) w niezależnym przeglądzie. Mediana czasu trwania odpowiedzi, mediana czasu przeżycia bez progresji i mediana czasu przeżycia całkowitego, nie zostały osiągnięte. Jedenaście pacjentów miało konsolidację związaną z przeszczepem autologicznym, (n = 5) lub allogenicznym, (n = 6).

Zgodnie z danymi rejestracyjnymi FDA i EMA we wskazaniu rrPMBL zarejestrowany jest produkt Yescarta (aktykabtagen cyloleucel). Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) opisano w oparciu o badanie ZUMA-1 przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego Yescarta. W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wynosiły, odpowiednio, 74% i 54%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres: od 0,8 do 12,2 miesiąca). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy osiągnęli CR, w porównaniu do pacjentów, których najlepszą odpowiedzią na leczenie była PR. Spośród 55 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów wystąpiła SD, a u 10 pacjentów wystąpiła PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet

po 12 miesiącach od infuzji produktu YESCARTA. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany całkowitego przeżycia.

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.), opracowania nr: OT.422.53.2020 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)", data ukończenia: 10.06.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy 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.