

## Opinia nr 154/2020

z dnia 20 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 2020 r., poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Badanie to przeprowadzono na niewielkiej populacji, gdzie u 11 z 12 włączonych pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Progresję pomimo podania pembrolizumabu zaobserwowano u 7 (64%) pacjentów.

Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazywało na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), 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.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z opornym, nawrotowym chłoniakiem z dużych komórek B (ICD-10: C83) bogatym w limfocyty T z obecnością antygenu CD20 (DLBCL T-cell rich, CD20+), u których zastosowano:

- schematy:
  - R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon);
  - DHAP-R (deksametazon, cytarabina, cisplatyna, rytuksymab);
  - Dexa-BEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) z kolekcją KKM (Mozobil) – infekcyjne zapalenie wsierdza;
  - ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
  - BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon)
  - IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon)
- radioterapię, a następnie autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (autoSCT – ang. *autologous stem cell transplant*);
- kondycjonowanie FluMeLATG (fludarabiny, melfalan, cyklofosfamid, globulina antytymocytowa) + allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (alloSCT – ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*);
- terapię zmodyfikowanymi genetycznie limfocytami T (CAR-T – ang. *chimeric antigen receptor T cells*).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Chłoniaki nieziarnicze (NHL – ang. *non-Hodking lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

W ramach grupy NHL ze względu na morfologię komórek wyróżnia się 4 podtypy chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL – ang. *diffuse large B-cell lymphoma*): postać centroblastyczną, immunoblastyczną, anaplastyczną oraz tzw. chłoniaka z komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami dołączonymi do wniosku wnioskowane wskazanie dotyczy chłoniaka z dużych komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL – ang. *T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma*). Jest to agresywny typ chłoniaka, który występuje stosunkowo rzadko (<10% wszystkich DLBCL).

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) zachorowało 1535 osób.

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. U chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, rokowanie jest złe – odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury allo-HSCT. Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia.

## Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne, technologie dostępne w Polsce (zarówno finansowane ze środków publicznych, jak i te niefinansowane) za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto terapię paliatywną lub najlepsze leczenie wspomagające.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1 – ang. *programmed death receptor 1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Keytruda jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS – ang. *tumour proportion score*) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
- w 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;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT – ang. *autologous stemcell transplant*) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (BV – ang. *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- w 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 (CPS – ang. *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ ;

- w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ ;
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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;
- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Biorąc pod uwagę powyższe należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label dla produktu leczniczego Keytruda.

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

Do analizy klinicznej włączono postery konferencyjne Chong 2017 oraz Chong 2018 opisujące wyniki jednoosobowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u 12 pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Przedstawiono najaktualniejsze dane pochodzące z 2018 r.

Dodatkowo do analizy włączono opis serii przypadków Kambphanpati 2020 dot. występowania u pacjentów, u których przeprowadzono terapię CAR-T zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym będących następstwem stosowaniem inhibitorów punktu kontrolnego. W publikacji zaprezentowano opis 3 pacjentów chorych na chłoniaka z dużych komórek B. Ze względu na fakt, iż jeden z opisów dotyczył pierwotnego, rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, przypadek ten nie został zaprezentowany w niniejszym opracowaniu. Należy zauważyć, iż u jednego z pacjentów, pembrolizumab podawany był w monoterapii przed terapią CAR-T (podanie niezgodne z analizowanym wskazaniem), natomiast u drugiego pacjenta pembrolizumab został podany pacjentowi w złym stanie zdrowia po progresji choroby po terapii CAR-T.

#### *Skuteczność*

Do badania Chong 2018 włączono łącznie 12 pacjentów: 11 pacjentów z DLBCL (4 pacjentów z DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, germinal center B-cell), 3 pacjentów z podwójną lub potrójną translokacją, 4 pacjentów z DLBCL bez profilu ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. *non-germinal center B-cell like* – non-GCB), 1 pacjenta z DLBCL z dużych komórek B bogatych w limfocyty T, 1 pacjenta z transformacją z chłoniaka grudkowego, 1 pacjenta z chłoniakiem pierwotnym śródpiersia z dużych komórek B) i 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym. Z włączonych do badania pacjentów 8 osób było w stanie progresji choroby, u 4 pacjentów występował nawrót choroby.

U 11 pacjentów było możliwe przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR – ang. *objective response rate*) na leczenie pembrolizumabem wyniósł 27%. Całkowita odpowiedź (CR – ang. *complete response*) wystąpiła u 1 pacjenta. Odpowiedź częściową (PR – ang. *partial response*) uzyskano u 2 pacjentów, u 1 pacjenta wystąpiła stabilizacja choroby. Progresja choroby nastąpiła u 7 pacjentów.

Pacjent z DLBCL z komórek B z ośrodków rozmnażania, u którego wystąpiła odpowiedź całkowita pozostawał w remisji po 20 miesiącach.

Dodatkowo autorzy badania wskazali, iż analiza farmakokinetyki limfocytów CAR-T u pacjentów leczonych pembrolizumabem potwierdza hipotezę, że podanie inhibitorów PD1 może mieć wpływ na podtrzymanie aktywności limfocytów CAR-T.

### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z abstraktem Chong 2018 do zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowaniem pembrolizumabu należały: neutropenia (stopień 3/4; n = 3), burza cytokinowa (stopnia 3 w skali Penna; n = 1), reakcja na wlew (stopień 2; n = 1), gorączka (stopień 1/2; n = 2), zmęczenie (stopień 1/2; n = 2), wysięk opłucnowy (stopień 1, n = 1) i artralgia (stopień 1; n = 1).

U jednego pacjenta z częściową odpowiedzią na leczenie (chłoniak z dużych komórek B bogatych w limfocyty T) doszło do zakażenia wirusem cytomegalii (4. stopnia) niezwiązanego z leczeniem, co skutkowało przerwaniem terapii.

### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL leku Keytruda stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda 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.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii, a włączone publikacje są dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych i dotyczyły niewielkiej populacji. Dodatkowo do badania Chong 2018 oprócz pacjentów z DLBCL włączono również 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym, natomiast u jednego z pacjentów występował chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B, w przypadku którego terapia pembrolizumabem stanowi opcję rekomendowaną przez wytyczne kliniczne.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z informacją podaną w zleceniu MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ████████ PLN brutto i obejmuje zużycie 8 fiolek leku Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, fiołka á 4 ml (dawkowanie: 200 mg co 21 dni). Oszacowany na tej podstawie koszt brutto jednego opakowania zawierającego jedną fiolkę leku Keytruda, wynosi ████████ PLN.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, cena hurtowa brutto (CHB) opakowania produktu Keytruda (1 fiol. 4 ml, 25 mg/ml) wynosi 16 251,42 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości ok. 130 011 PLN. Koszt ten jest ████████ od tego wyliczonego na podstawie zlecenia MZ.

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

W oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono opinie eksperckie otrzymane w toku prac nad opracowaniem dotyczącym stosowania terapii CAR-T w postaci produktu Kymriah w DLBCL w ramach RDTL. W opiniach wskazano, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do tej terapii wynosi ok. 50 pacjentów rocznie.

Na podstawie badania JULIET, oceniającego efektywność kliniczną produktu Kymriah u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, w którym raportowano, iż odsetek pacjentów pozostających w remisji w 12 miesiącu od infuzji wynosił 64% przyjęto, iż u 36% pacjentów stosujących terapię CAR-T może wystąpić progresja lub stabilizacja choroby. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie wynosi 18 osób rocznie.

Koszt finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach RDTL dla 18 pacjentów przez 3-miesiące, oszacowany przy przyjęciu cen i dawkowania leku na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ, wyniósłby ██████████ PLN. Tożsamy koszt przy uwzględnieniu danych z Obwieszczenia MZ wyniósłby 2,3 mln PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące założeń i danych uwzględnionych w oszacowaniach liczebności populacji docelowej pacjentów, czasu stosowania leczenia czy kosztu leczenia powikłań i istniejącej umowy podziału ryzyka dla produktu Keytruda.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W polskich wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 nie wymieniono terapii zalecanych u pacjentów, będących na etapie leczenia, na którym znajduje się obecnie pacjent, którego dotyczy wniosek. Wskazano natomiast, iż rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

W wytycznych dodatkowo przedstawiono informację, iż u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotin. Natomiast w przypadku nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia piksantron.

Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 (aktualizacja 2016) u pacjentów w kolejnej linii leczenia zalecają: R-DHAP, R-ICE, R-GDP, BEAM, radioterapię pól zajętych, R-GEMOX, przeszczep komórek macierzystych oraz piksantron, który wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 u pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem zalecają terapię anty-CD19 komórkami CAR-T, udział w badaniu klinicznym, paliatywną radioterapię, najlepsze leczenie wspomagające lub alternatywną terapię II lub kolejnych linii. Spośród alternatywnych terapii II lub kolejnej linii wymieniane są schematy: CEPP, CEOP, DA-EPOCH, GDP, gemcytabina z winorelbina, rytuksymab i tafasitaman w skojarzeniu lenalidomidem. Jako ewentualnie użyteczne opcje wymieniany jest brentuksymab wedotin, bendamustyna z rytuksymabem. W trzeciej linii leczenia, m.in. u pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T zalecany jest selineksor.

W odnalezionych wytycznych nie wskazano na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3139.2020), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 312/2020 z dnia 16 listopada roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) oraz raportu nr: OT.422.141.2020. pt. Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*