



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.87.2019

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Merck Sharp & Dohme B.V.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b.d.	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NCI	ang. National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego(ang. Number Needed To Treat)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	choroba postępująca (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)

PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PKB	produkt krajowy brutto
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RNAO	ang. Registered Nurses Association of Ontario
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
SD	stabilizacja choroby(ang. Stable Disease)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana	11
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego	13
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	14
4.3 Przegląd Agencji	14
4.1.1 Opis metodyki przeglądu	14
4.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	15
4.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
4.2.1 Analiza skuteczności	16
4.2.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	18
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	24
8. Konkurencyjność cenowa	25
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	27
11. Piśmiennictwo	30
12. Załączniki.....	31
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

27.09.2019 r., PLD.46434.5160.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 25 mg/ml (4ml).

Wnioskowane wskazanie:

- 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.
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- 
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.09.2019 r., znak PLD.46434.5160.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml (4 ml), 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.

Wcześniejsze leczenie: I linia – DA-EPOCH-R (schemat z dostosowaniem dawki zawierający etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab), II linia – DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna). Zgodnie z uwagami zamieszczonymi w zleceniu planowane jest przeprowadzenie allo-HSCT w przypadku uzyskania remisji.

Produkt leczniczy Keytruda nie był przedmiotem oceny Agencji w niniejszym wskazaniu.

Problem zdrowotny

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 - 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.

Istotność stanu klinicznego

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia 16 października 2019 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne (Keynote-013 i Keynote-170), w których pacjenci z nawrotowym/opornym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (rrPMBCL – ang. relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma) byli poddani terapii pembrolizumabem.

Badanie Keynote-013 jest badaniem fazy Ib, do którego włączano pacjentów z wybranymi nowotworami hematologicznymi, poddanych terapii pembrolizumabem. W poniższej analizie zostały przedstawione wyniki dla subpopulacji pacjentów z 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.

Keynote-013

Do badania włączono 19 pacjentów, w tym 17 poddano analizie skuteczności (1 pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem 1 dawki PEMB, 1 pacjent do daty odcięcia nie osiągnął jeszcze pierwszej oceny odpowiedzi), Mediana wieku wyniosła 30 lat, 72% stanowiły kobiety. Pembrolizumab był stosowany jako 4 linia leczenia (mediana, zakres linii leczenia od 3 do 7). 94% pacjentów wcześniej otrzymywało rytuksymab, u 33% przeprowadzono wcześniej auto-SCT, a 61% miało radioterapię.

Zgodnie z wynikami 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 stabilizację choroby (SD).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca (zakres 3,4-27,4 miesięcy), 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.

Keynote-170

Do badania włączono 33 pacjentów z rPMBCL, w tym 58% kobiet. Mediana wieku wyniosła 32 lata (zakres 20-58). Mediana wcześniejszego leczenia to III linie (zakres 1-5). 24% pacjentów było wcześniej poddanych radioterapii, natomiast 70% pacjentów nie kwalifikowało się do auto SCT z powodu chemooporności. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,1 – 9,4). 15 pacjentów przerwało leczenie z powodu postępującej choroby (n=10), śmierci (n=2) lub wystąpienia działań niepożądanych (n=1).

W momencie odcięcia danych 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 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.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 2,4-5,5). Wśród ocenianych pacjentów 81% pacjentów miało docelowe zmniejszenie zmian.

Bezpieczeństwo stosowania

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 wenookluzyjna wątroby w 4 stopniu ciężkości, (po allogenicznym SCT w okresie obserwacji po odstawieniu pembrolizumabu).

Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie było żadnych zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu Keynote-170 ogółem u 6 na 33 pacjentów (18%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event – AEs), a u 19 na 33 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z ze stosowaniem leku leczeniem (DRAEs - drug related adverse events). 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.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Keytruda:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: 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

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

Konkurencyjność cenowa

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 lkar PRO) wyniosła 6 937,54 zł.

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

Do dnia 16 października 2019 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej. Brak danych pozwalających określić liczebność populację pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach RDTL.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27.09.2019 r., znak PLD.46434.5160.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 27.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml (4 ml),

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.

Wcześniejsze leczenie: I linia – DA-EPOCH-R (schemat z dostosowaniem dawki zawierający etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab), II linia – DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna). Zgodnie z uwagami zamieszczonymi w zleceniu planowane jest przeprowadzenie allo-HSCT w przypadku uzyskania remisji.

Produkt leczniczy Keytruda nie był przedmiotem oceny Agencji w niniejszym wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C85.9 – Nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia.

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.

W 2008 roku w klasyfikacji WHO wprowadzono nową jednostkę: chłoniaka z komórek B, niesklasyfikowalnego, z cechami pośrednimi między DLBCL a cHL (BCLU, DLBCL/cHL) dla przypadków, które nie spełniają morfologicznych i/lub fenotypowych kryteriów PMBL (ang. primary mediastinal B-cell lymphoma - pierwotne chłoniaki śródpiersia z komórek B) lub cHL, ale wykazują cechy pośrednie między tymi dwoma jednostkami.

Epidemiologia

Chłoniak szarej strefy występujący w śródpiersiu (MGZL - 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.

Źródło: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/MediastGrayZoneLymphID1766.html> [dostęp: 10.10.2019]

Etiologia i patogeneza

Cechą charakterystyczną jest zróżnicowana morfologia zależnie od części guza, miejscami jak cHL, miejscami zaś przypominająca PMBL. Towarzyszą im włóknienie, nacieki zapalne i martwica. Komórki nowotworowe, w przeciwieństwie do większości klasycznych komórek HRS (Hodgkin-Reed-Sternberg), wykazują ekspresję CD45 oraz antygenów i czynników transkrypcyjnych komórek B (CD20, PAX-5, BOB.1 i OCT-2), przy jednoczesnej ekspresji antygenów CD30 i CD15 typowych dla komórek HRS. Istnieją również BCLU, DLBCL/cHL z asynchronią między morfologią i immunofenotypem, na przykład o morfologii przypominającej cHL i fenotypie PMBL (CD20, CD15), ale też odwrotnie — o morfologii przypominającej PMBL z ekspresją CD30 i CD15 oraz jednoczesną utratą antygenów CD20 i CD79a. Uważa się, że silna ekspresja CD15 w przypadkach przypominających morfologicznie PMBL lub silna ekspresja CD20 i innych markerów komórek B w przypadkach morfologicznie odpowiadających cHL są ważnymi cechami kwalifikującymi do tej grupy.

Rozpoznanie

MGZL jest bardzo rzadkim i trudnym do diagnostyki chłoniakiem. Chorzy zgłaszają się z dużym guzem w przednim śródpiersiu rzadko z zajęciem węzłów nadobojczykowych. Inne obwodowe węzły chłonne zazwyczaj są wolne. Proces może rozprzestrzeniać się aż do płuc przez ciągłość i dawać przerzuty na wątrobę, śledzionę i szpik. Duża masa guza w śródpiersiu powoduje zespół żyły próżnej górnej i problemy z układem oddechowym. Diagnostyka opiera się na klinicznych, histologicznych, immunohistochemicznych i genetycznych cechach. MGZL może objawić się na początku w postaci chłoniaka złożonego albo w czasie trwania choroby pojawianiem się kolejno po sobie postaci obu chłoniaków..

Źródło: <http://www.paom.pl/images/stories/PDF/2008/6.pdf> [dostęp: 10.10.2019 r.]

Rokowanie

Rokowanie zależy od wielu czynników, w tym od stadium chłoniaka, odpowiedzi na leczenie i ogólnego stanu zdrowia danej osoby. Ze względu na rzadkość jego występowania, obserwacja przebiegu klinicznego i częstość przeżyć nie zostały jeszcze całkowicie ustalone, ale z dotychczasowych badań wynika, że rokowanie jest gorsze niż w przypadkach HL i PMBL.

Źródło: <http://www.paom.pl/images/stories/PDF/2008/6.pdf> [dostęp: 10.10.2019 r.]

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN: 5901549325126.
Kod ATC	L01XC18 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9).
Dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	wlew dożylny trwający 30 minut
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 mikrośrodowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych; ▪ leczenie adjuwantowe czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji; ▪ leczenie 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; ▪ leczenie 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; ▪ leczenie 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 wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą; ▪ leczenie raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; ▪ leczenie 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

	<p>≥ 10;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie płaskonabłonkowego raka głowy iszyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cellcarcinoma) nawrotowego lub z przerzutami uosób dorosłych z ekspresjąPD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <p>Terapia skojarzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami uosób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej; ▪ z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkoworaka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Podlega dodatkowemu monitorowaniu.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</p> <p>Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien przedłożyć w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Keytruda

5. Istotność stanu klinicznego

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia 16 października 2019 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w leczeniu nawracającego i opornego chłoniaka szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.10.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Nawracającego i opornego chłoniaka szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia

Interwencja: pembrolizumab

Komparator: nie określono

Punkty końcowe: nie określono

Typ badań: nie określono

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne (Keynote-013 i Keynote-170), w których pacjenci z nawrotowym/opornym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (rrPMBCL – ang. relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma) byli poddani terapii pembrolizumabem.

Badanie Keynote-013 jest badaniem fazy Ib, do którego włączano pacjentów z wybranymi nowotworami hematologicznymi, poddanych terapii pembrolizumabem. W poniższej analizie zostaną przedstawione wyniki dla subpopulacji pacjentów z rrPMBCL.

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

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - badanie Keynote-013 oraz Keynote-170.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie Keynote-013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, wielokohortowe badanie kliniczne fazy Ib, otwarte</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 2/19</p> <p>Czas trwania badania: 2 lata</p> <p>Interwencja: pembrolizumab (PEMB)</p> <p>11 pacjentów otrzymywało dożylnie PEMB w dawce 10 mg/kg co 2 tyg., kolejnych 8 pacjentów otrzymało stałą dawkę pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie (na podstawie ocen farmakokinetycznych / farmakodynamicznych, które wykazały, że schematy dawały podobną ekspozycję)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (rrPMBCL); wiek ≥ 18 r.ż stopień sprawności w skali ECOG 0-1; brak aktywnej choroby autoimmunizacyjnej; w ciągu ostatnich 5 lat brak allogenicznego przeszczepu szpiku (allo-SCT); brak objawów chorób centralnego układu nerwowego; brak aktywnej infekcji wymagającej leczenia dożylnego; brak wcześniejszej terapii za pomocą stymulacji limfocytów T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Całkowita odpowiedź na leczenie Całkowite przeżycie Czas trwania odpowiedzi (DOR)
<p>Badanie Keynote-170</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Badanie kliniczne fazy II, badanie jednoramienne, nierandomizowane, wieloośrodkowe (14 placówek w 9 krajach).</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Mediana czasu obserwacji: 2,5 miesiąca</p> <p>Interwencja: pembrolizumab 200 mg i.v. co 3 tygodnie, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zakończenia 35 cykli leczenia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci 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; Pacjenci niekwalifikujący się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych po niepowodzeniu drugiej lub dalszych linii wcześniejszego leczenia. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR) zgodnie z kryteriami odpowiedzi z 2007 r. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) na podstawie oceny badacza (ramy czasowe do 2 lat); profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). <p>Odpowiedź na leczenie była oceniana co 12 tygodni.</p>

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

Keynote-013

Do badania włączono 19 pacjentów, w tym 17 poddano analizie skuteczności (1 pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem 1 dawki PEMB, 1 pacjent do daty odcięcia nie osiągnął jeszcze pierwszej oceny odpowiedzi), Mediana wieku wyniosła 30 lat, 72% stanowiły kobiety. Pembrolizumab był stosowany jako 4 linia leczenia (mediana, zakres linii leczenia od 3 do 7). 94% pacjentów wcześniej otrzymywało rytuksymab, u 33% przeprowadzono wcześniej auto-SCT, a 61% miało radioterapię.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami 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).

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie

	n (%)	90% CI
ORR	7 (41,2)	(21,2; 63,6)
CR	2 (11,8)	(12,4; 52,2)
PR	5 (29,4)	(2,1; 32,6)
SD	6 (35,3)	(16,6; 58,0)
PD	3 (17,6)	(5,0; 39,6)
Brak oceny*	1 (5,9)*	(0,3; 25,0)

* Pacjent przerwał leczenie pembrolizumabem przed pierwszą radiologiczną oceną guza z powodu progresji choroby klinicznej

ORR – odpowiedź obiektywna (ang. objective response rate); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); SD – choroba stabilna (ang. stable disease); PD – choroba postępująca (ang. progressive disease)

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.

Bezpieczeństwo

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).

Tabela 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

	Ogółem n (%)	W 3 lub 4 stopniu ciężkości n (%)
Jakiegokolwiek DRAEs	11 (61)	2 (11)
Zmniejszenie apetytu	2 (11)	0
Biegunka	2 (11)	0
Zmęczenie	2 (11)	0
Niedoczynność tarczycy	2 (11)	0
Nudności	2 (11)	0
Gorączka	2 (11)	0
Neutropenia	1 (6)	1 (6)
Choroba wenokluzyjna wątroby	1 (6)	1 (6)

Ból brzucha	1 (6)	0
Astenia	1 (6)	0
Obrzęk obwodowy	1 (6)	0
Wymioty	1 (6)	0

Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie było żadnych zgonów związanych z leczeniem.

Keynote-170

Do badania włączono 33 pacjentów z rrPMBCL, w tym 58% kobiet. Mediana wieku wyniosła 32 lata (zakres 20-58). Mediana wcześniejszego leczenia to III linie (zakres 1-5). 24% pacjentów było wcześniej poddanych radioterapii, natomiast 70% pacjentów nie kwalifikowało się do auto SCT z powodu chemooporności. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,5 miesiąca (zakres 0,1 – 9,4). 15 pacjentów przerwało leczenie z powodu postępującej choroby (n=10), śmierci (n=2) lub wystąpienia działań niepożądanych (n=1).

Skuteczność

W momencie odcięcia danych 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 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.

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie

	n (%) N=23
ORR	8 (35%)
CR	3 (13%)
PR	5 (22%)
SD	4 (17%)
PD	5 (22%)
Brak oceny	6 (26%)

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 2,4-5,5). Wśród ocenianych pacjentów 81% pacjentów miało docelowe zmniejszenie zmian.

Ocena bezpieczeństwa

Ogółem u 6 na 33 pacjentów (18%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event – AEs), a u 19 na 33 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z ze stosowaniem leku leczeniem (DRAEs - drug related adverse events). 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.

Melani 2017

W publikacji przedstawiono opis trzech przypadków pacjentów z opornym na leczenie chłoniakiem śródpiersia szarej strefy (MGZL), u których zastosowano leki skierowane na oś PD – 1, czyli inhibitory receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1 *ang. programmed death receptor type 1*).

Pierwszy przypadek dotyczy 18-letniej kobiety ze zdiagnozowanym chłoniakiem śródpiersia w szarej strefie. Biopsja śródpiersia wykazała chłoniaka o fenotypie pośrednim między DLBCL (chłoniaka 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. Sześć tygodniach od zastosowania ratunkowej radioterapii nastąpiła progresja choroby. Podanie

pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi metabolicznej (normalizacja nieprawidłowego wyniku pozytonowy tomograf emisyjny). 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 (chłoniaka rozlany z dużych komórek B *ang. diffuse large B cell lymphoma*), a cHL (chłoniak Hodgkina *ang. classical Hodgkin lymphoma*) 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, po wykonaniu biopsji pachowego węzła chłonnego uzyskano wyniki wskazujące na chłoniaka o fenotypie pośrednim między DLBCL (chłoniaka 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. 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.

6.2.2 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda

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.

Tabela 7. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem

Klasyfikacja układów i narządów	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywinybem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	-	Bardzo często
	trombocytopenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia	Często
	neutropenia, leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	limfopenia, eozynofilia	niezbyt często
	immunologiczna plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytopenia, limfocytopenia, hemofagocytarna	-	-	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z infuzją dożylną	reakcja związana z infuzją dożylną	reakcja związana z infuzją dożylną	często
	sarkoidoza	-	-	niezbyt często

	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego			częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	-	nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy	bardzo często
	nadczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy	często
	zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy	zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy	-	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia	bardzo często
	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia	często
	cukrzyca typu I	cukrzyca typu I	cukrzyca typu I	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	bezsennaść	bezsennaść	bezsennaść	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, ból głowy	ból głowy, zaburzenia smaku	bardzo często
	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa	często
	epilepsja	epilepsja	zespół miasteniczny	niezbyt często
	zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie mózgu	-	-	rzadko
Zaburzenia oka	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu	często
	zapalenie błony naczyniowej oka		zapalenie błony naczyniowej oka	niezbyt często
	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	-	-	rzadko
Zaburzenia serca	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	często
	wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdza	wysiłek osierdziowy, zapalenie osierdza	Zapalenie mięśnia sercowego	niezbyt często
	zapalenie mięśnia sercowego	-	-	rzadko
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze	bardzo często
	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze		często
Zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel, dysfonia	bardzo często
	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha	biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	bardzo często
	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	często
	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki	niezbyt często
	perforacja jelita cienkiego	-	-	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zapalenie wątroby	zapalenie wątroby	często
	zapalenie wątroby	-	-	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	wysypka, łysienie, świąd	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, świąd	bardzo często

	ciężkie reakcje skórne, rumień, bielactwo, suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne, rumień, wysypka trądzikopodobna, suchość skóry	ciężkie reakcje skórne, wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, wyprysk, rumień	często
	rogowacenie liszajowate, łuszczycyca, zapalenie skóry, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczycyca, zapalenie skóry, wyprysk, zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, bielactwo	zmiana koloru włosów, rogowacenie liszajowate, grudki, łuszczycyca, bielactwo	niezbyt często
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	-	-	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, bóle kończyn	bardzo często
	bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów	zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów	zapalenie mięśni, zapalenie stawów, zapalenie pochewki ścięgna	często
	zapalenie pochewki ścięgna	zapalenie pochewki ścięgna	-	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	zapalenie nerek, ostre uszkodzenie nerek	ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek	często
	zapalenie nerek	-	-	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka	bardzo często
	objawy grypopodobne, dreszcze	dreszcze, objawy grypopodobne	obrzęk, objawy grypopodobne, dreszcze	często
Badania diagnostyczne	-	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	bardzo często
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hiperkalcemia, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi	zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	często
	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie aktywności amylazy	niezbyt często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki

pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego utrzymuje się w stopniu ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Ostrzeżenia i komunikaty

EMA

Odnaleziono informacje dotyczące aktualizacji ulotki/charakterystyki produktu leczniczego Keytruda (uwzględnione w aktualnej ChPL).

Pod względem działań niepożądanych aktualizacje dotyczyły dodania: danych z badań klinicznych dla niedrobnokomórkowego raka płuca (w sierpniu 2018 r. i październiku 2016 r.) i dla raka szyjki macicy (w czerwcu 2018 r.),

Aktualizacja ChPL dotycząca dodania działań niepożądanych takich jak:

- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (w maju 2018 r.),
- zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zespół miasteniczny (w kwietniu 2018 r.),
- choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (w listopadzie 2017 r., w lutym 2018 r.);
- zapalenie opon mózgowordzeniowych (w styczniu 2018 r.);
- odrzucenie przeszczepionego narządu łitego (w marcu 2017 r.);
- zapalenie mięśnia sercowego (w czerwcu 2017 r.);
- zapalenie płuc (we wrześniu 2017 r.);
- zapalenie mózgu, sarkoidoza (w kwietniu i listopadzie 2017 r., w lutym 2018 r.);
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym) (w lipcu 2017 r. i październiku 2016 r.);
- zdarzenia niepożądane związane z wlewem (w październiku 2016 r.);
- zespołu Guillain-Barre (w listopadzie 2015 r., lutym i marcu 2016 r.);

Poinformowano także, że po pembrolizumabie raportowano sygnały dotyczące: odrzucenia przeszczepu (w październiku 2016 r.), sarkoidozy (w styczniu 2017 r.), aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w styczniu 2018 r.), stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (w marcu 2018 r.), ogólnoustrojowego zespołu odpowiedzi zapalnej (w lipcu 2018 r.).

W czerwcu 2018 opublikowano komunikat dotyczący rozszerzenia wskazań rejestracyjnych o leczenia 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.niedokrwiastej niedrobnokomórkowej komórki rak płuc (NSCLC).

FDA

W komunikacie FDA z kwietnia – czerwca 2017 r. podano, że po leczeniu pembrolizumabem obserwowano sygnały: komplikacji alogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, zespołu Stevens-Johnson i toksycznej martwicy naskórka.

W komunikacie ze stycznia – marca 2017 r. podano informacje, że po leczeniu pembrolizumabem obserwowano sygnały: toksyczności ocznej (utrata wzroku, odwarstwienie siatkówki),

URPLWMIPB

W lipcu 2018 r. na stronie internetowej URPL została zamieszczona informacja dotycząca ograniczenia wskazania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Zgodnie z jej treścią produkt leczniczy Keytruda jest wskazany u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess (10.10.2019 r.) odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Keytruda (pembrolizumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

Tabela 8. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Keytruda wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5897
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3714
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3427
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3409
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2959
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2240
Wyniki badań laboratoryjnych	1854
Zaburzenia układu nerwowego	1808
Zakażenia i zarażenia	1699
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1601
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1427
Zaburzenia endokrynologiczne	1340
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1014
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	893
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	867
Zaburzenia serca	763
Zaburzenia naczyń	592
Zaburzenia psychiczne	581
Zaburzenia układu immunologicznego	524
Choroby oczu	435
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	383
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	86
Zaburzenia ucha i błędn ka	75
Funkcjonowanie społeczne	66
Kwestie związane z produktem	35

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	20
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	7

Źródło: baza Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 10.10.2019 r.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano innych produktów leczniczych zawierających substancję czynną pembrolizumab.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 9. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące	8 fiolek à 4 ml, 25 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji	■	■

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.

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

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

Do dnia 16 października 2019 r. nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej. Brak danych pozwalających określić liczebność populację pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach RDTL.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 07.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- American Cancer Society (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- British Society for Haematology (BSH)
- Albert Health Services (AHS)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Leukemia Information Center (ELIC)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)

Do niniejszego opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia chłoniakiem szarej strefy z cechami między DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B; ang. diffuse large B-cell lymphoma), a chłoniakiem Hodgkina. W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji z danego kraju/regionu, do opracowania włączono najbardziej aktualną wytyczną.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: NCCN 2019, AHS 2019 oraz BSH 2019. Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia pacjentów z chłoniakiem szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL, a chłoniakiem Hodgkina.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
NCCN 2019	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chłoniaka szarej strefy z cechami między DLBCL, a chłoniakiem Hodgkina Nie osiągnięto konsensusu co do standardów leczenia chłoniaka szarej strefy, zaleca się stosowanie leczenia podobnego do stosowanego w przypadku opornego / nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B. (2A)</p> <p>Jeżeli wykazano obecność antygenu CD20+ na komórkach chłoniaka należy rozważyć dodanie rytuksymabu do schematu chemioterapii. (2A)</p> <p>Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (PMBL <i>ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma</i>) może być zdefiniowany jako jednostka kliniczna prezentująca pierwotne objawy choroby w śródpiersiu jak również w innych miejscach lub nie. Charakteryzuje się podobnymi cechami histologicznymi do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL <i>ang. diffuse large B-cell lymphoma</i>). Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia ma podobne cechy jak chłoniak szarej strefy, który ma cechy pośrednie między chłoniakiem Hodgkina, a pierwotnym chłoniakiem z dużych komórek B śródpiersia (PMBL), który ma unikalne cechy diagnostyczne. (2A)</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia opornego / nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B (pacjenci którzy będą kwalifikowani do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) +/- rytuksymab (2A) • DHAX (deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna) +/- rytuksymab (2A) • ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) +/- rytuksymab (2A) • GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) +/- rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) +/- rytuksymab (2A) • GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) +/- rytuksymab (2A) • ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) +/- rytuksymab (2A)

	<ul style="list-style-type: none"> • MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) +/- rytuksymab (2A) • Pembrolizumab (2A) <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>
AHS 2019	<p>Wytyczne zalecają w leczeniu średniozaawansowanego chłoniaka z cechami między DLBCL, a chłoniakiem Hodgkina stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon) x 6 cykli dla większości pacjentów • RCHOP, a następnie ASCT (autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku <i>ang. autologous stem cell transplantation</i>), jeśli występują czynniki wysokiego ryzyka IPI = 3-5. <p>(IPI - Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina <i>ang. The International Prognostic Index</i>)</p> <p><i>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</i></p>
BSH 2019	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B:</p> <p>Pacjentom w miarę możliwości należy zaproponować udział w badaniu klinicznym (1A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) x 6 z radioterapią miejsc zajętych przez nowotwór (ISRT – <i>ang. involved site radiation therapy</i>) to standard leczenia PMBCL (1B). • schemat DA-EPOCH-R (dostosowana dawka etopozydu, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna i rytuksymab) x 6 bez ISRT jest alternatywnym leczeniem, które powinno być podawane wyłącznie w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu złożonymi schematami chemioterapii (1B). <p>Wytyczne dotyczące leczenia opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć radioterapię po zlokalizowaniu nawrotu, jeśli została pominięta w początkowej terapii (1B) • Pacjentom należy zaproponować udział w badaniu klinicznym jeżeli jest możliwe. (1A) • Wybór leczenia ratunkowego powinien być taki sam jak te stosowane w leczeniu nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B przy wzmocnieniu terapii poprzez leczenie mieloablacyjne (HDT <i>ang. high-dose therapy</i>) i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT <i>ang. autologous stem cell transplantation</i>). Należy rozważyć również radioterapię przed lub po ASCT jeżeli nie była wcześniej sutowowana (2B). <p>Źródło finansowania: BDH (British Society for Haematology) (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Stopień dowodów</p> <p>Stopień 1: Mocne zalecenia są wydawane, gdy istnieje pewność, że korzyści przewyższają ryzyko. Zalecenia stopnia 1 można zastosować jednakowo u większości pacjentów.</p> <p>Stopień 2: W przypadku, gdy wielkość korzyści uzyskanych dla pacjenta jest mniej pewna. Zalecenia stopnia 2 wymagają rozsądnego zastosowania i indywidualnego rozważenia przypadku każdego pacjenta.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>(A) Wysoka – dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń.</p> <p>(B) Umiarkowana – dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z istotnymi ograniczeniami lub bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych lub serii przypadków</p> <p>(C) Niska – dowody z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii ekspertów</p>

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, DHAX, ESHAP, GDP, GemOx, ICE, MINE lub pembrolizumab.

Spośród substancji wchodzących w skład ww. alternatywnych schematów leczenia, nierefundowana w ocenianym wskazaniu w Polsce jest jedynie oksaliplatyna, zatem potencjalne komparatory mogłyby stanowić schematy DHAX i GemOx. Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjent otrzymał już schemat DHAP zawierający inny związek platyny, tj. cisplatinę. Na tej podstawie wykluczono schematy DHAX i GemOx z grona komparatorów i uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.

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, 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 R-CHOP (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 ang. autologous stem cell transplantation). Należy rozważyć również radioterapię przed lub po ASCT jeżeli nie była wcześniej stosowana.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Keynote-013	Zinzani P.L. et al.: <i>Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma</i> , Blood, 20.06.2017, 130(3):268-270, doi: 10.1182/blood-2016-12-758383
Keynote-170	Zinzani P.L. et al.: <i>Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (RRPMBCL): interim analysis of the Keynote-170 phase 2 trial</i> , Wiley 62-63, doi: 10.1002/hon.2437_49
Melani 2017	Melani C et al.: <i>PD-1 Blockade in Mediastinal Gray-Zone Lymphoma</i> , N Engl J Med, 2017, 377(1): 89–91. doi:10.1056/NEJMc1704767

Rekomendacje kliniczne

AHS 2019	Clinical practice guideline lymphoma-002 version 11, wrzesień 2019
BSH 2019	British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd, The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper, 2019, British Journal of Haematology, 2019, 185, 402–409
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 5.2019

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 8.10.2019 r.)
----------------------	---

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2019 r.)

#7	(((((PMBCL OR BCLu-DLBCL/CHL or Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)) OR ("Lymphomas" [Title/Abstract] or "Lymphoma\$" or Lymphocy*[Title/Abstract] or lymphom*[Title/Abstract] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] or b-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR b-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR b cell lymphoma OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] or Lymphomas, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)) OR ("Hodgkin Disease"[Mesh] or Hodgkin Lymphoma or Hodgkin lymphom*)) OR (gray zone[Title/Abstract] or gray\$zone*[Title/Abstract] or mediastinal gray zone[Title/Abstract] or mgzl[Title/Abstract] or gzl[Title/Abstract]))) AND ((((((pembrolizumab) OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR MK-3475[Title/Abstract] OR MK3475[Title/Abstract]) OR MK 3475[Title/Abstract]))	555
#6	(((((PMBCL OR BCLu-DLBCL/CHL or Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)) OR ("Lymphomas" [Title/Abstract] or "Lymphoma\$" or Lymphocy*[Title/Abstract] or lymphom*[Title/Abstract] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] or b-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR b-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR b cell lymphoma OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] or Lymphomas, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse)) OR ("Hodgkin Disease"[Mesh] or Hodgkin Lymphoma or Hodgkin lymphom*)) OR (gray zone[Title/Abstract] or gray\$zone*[Title/Abstract] or mediastinal gray zone[Title/Abstract] or mgzl[Title/Abstract] or gzl[Title/Abstract]))	600554
#5	(((((pembrolizumab) OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR lambrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract] OR MK-3475[Title/Abstract] OR MK3475[Title/Abstract] OR MK 3475[Title/Abstract]))	2984
#4	gray zone[Title/Abstract] or gray\$zone*[Title/Abstract] or mediastinal gray zone[Title/Abstract] or mgzl[Title/Abstract] or gzl[Title/Abstract]	901
#3	"Hodgkin Disease"[Mesh] or Hodgkin Lymphoma or Hodgkin lymphom*	88521
#2	"Lymphomas" [Title/Abstract] or "Lymphoma\$" or Lymphocy*[Title/Abstract] or lymphom*[Title/Abstract] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] or b-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR b-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR b cell lymphoma OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] or Lymphomas, Diffuse Large-Cell or Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse	581496
#1	PMBCL OR BCLu-DLBCL/CHL or Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma	639

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2019 r.)

1	keytruda.ab,kw,ti.	182
2	pembrolizumab.ab,kw,ti.	6478
3	CMA 676.ab,kw,ti.	33
4	exp keytruda/	11332
5	exp pembrolizumab/	11332
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	11882
7	gray zone.ab,kw,ti.	1357
8	mgzl.ab,kw,ti.	47
9	gzl.ab,kw,ti.	87
10	Large B-Cell, Diffuse.ab,kw,ti.	92
11	Large B Cell.ab,kw,ti.	26297
12	hodgkin.ab,kw,ti.	40541
13	"Lymphom*" .ab,kw,ti.	245728
14	"Lymphocy*" .ab,kw,ti.	481262
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	62250
16	13 or 14	690992
17	15 and 16	56974

18	17 and 6	374
----	----------	-----

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.10.2019 r.)

#1	(pembrolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1099
#2	(keytruda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#3	(MK 3475):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	204
#4	(MK3475):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(MK-3475):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	204
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1106
#7	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2951
#8	(Lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11439
#9	(Lymphocy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22448
#10	(gray zone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	115
#11	(mediastinal gray zone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#12	(mgzl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	#7 or #8 or #9	32666
#14	#10 or #11 or #12	115
#18	(PMBCL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#19	(Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92
#20	(DLBCL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	914
#21	(Hodgkin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5494
#22	#18 or #19 or #20 or #21	6183
#23	#22 or #14	6291
#24	#23 and #13 and #6	37