



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:
pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B
(ICD-10: C85.7)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.53.2020

Data ukończenia: 10.06.2020

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
BEAM	schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
CAR T	limfocyty T zawierające chimeryczne receptory antygenowe (ang. chimeric antigen receptor T cells)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (ang. Food and Drug Administration)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PMBL/ PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal large B-cell lymphoma/ primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)
rrPMBCL	nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma)
rrDLBCL	nawrotowy/oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma)
R-CHOP	schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-DHAP	schemat chemioterapii: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373, z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2.3 Dodatkowe informacje	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1 Strategie wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.05.2020 r. [znak PLD.4530.864.2020.AK](#) (data wpływu do Agencji 19.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „dotychczasowe leczenie: chemioterapia z HD-MTX wg GMALL B-ALL/NHL 2002; RCHOP, typ nowotworu: chłoniak śródpiersia z komórek B”.

Problem zdrowotny

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 niezróżnicowanym (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) z limfocytów B wywodzących się z grasicy.

Obowiązującą klasyfikacją NHL jest podział zaproponowany przez WHO. Według klasyfikacji WHO, PMBL jest zaliczany do chłoniaków z dużych i średnich komórek B (DLBCL - i jego warianty, BL) zaliczanych obok chłoniaków z małych komórek B do grupy nowotworów z dojrzałych komórek B (mature B-cell neoplasms).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dwa nierandomizowane, wielośrodkowe badania prowadzone metodą otwartej próby: KEYNOTE 170 (NCT02576990) i KEYNOTE 013 (NCT01953692).

Badanie KEYNOTE-013 (Armand 2019)

Zgodnie z wynikami 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.

Zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u 71% (n=15) pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 24% (n=5) pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (14%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu gorączki neutropenicznej.

Badanie KEYNOTE-170 (publikacja Armand 2019)

Zgodnie z wynikami 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.

Zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u 57% (n=30) pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 23% (n=12) pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (13%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu wzrostu stężenia AST. 3 (6%) pacjentów zmarło z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek (pierwotny chłoniak śródpiersia z (dużych) komórek B) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Należy jednak podkreślić, że FDA w procedurze przyspieszonej zarejestrowało stosowanie substancji czynnej pembrolizumab (produkt Keytruda) u pacjentów z PMBCL (dodatkowe informacje przedstawiono w rozdziale „2.3.Oceniana technologia”).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna (niwolumab +/- bretuksymab vedotin oraz aksykabtagen cyloleucel stanowią technologie alternatywne).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat oparty na skojarzeniu niwolumabu i bretuksymabu vedotin (produkt lecznicze Opdivo i Adcetris). Koszt 3 miesięcy terapii tym schematem wynosi: od **203 054** PLN do **220 730** PLN brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano dane pochodzące obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Ze względu na brak danych kosztowych nie było możliwości oszacowania kosztów stosowania produktu Yescarta (aksykabtagen cyloleucel).

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.05.2020 r. znak PLD.4530.864.2020.AK (data wpływu do Agencji 19.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych 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) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „dotychczasowe leczenie: chemioterapia z HD-MTX wg GMALL B-ALL/NHL 2002; RCHOP, typ nowotworu: chłoniak śródpiersia z komórek B”.

W Agencji oceniano produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab):

- w 2019 roku 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 [AOTMiT BIP 230/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 333/2019, RPA 90/2019].

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany w ramach dwóch programów lekowych: B.59 „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)” oraz B.6 „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: C85.7– Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (złośliwa: siatkowico-śródbłonkowica, siatkowica, mikroglioma)

Definiowanie problemu zdrowotnego

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.

Obowiązującą klasyfikacją NHL jest podział zaproponowany przez WHO. Według klasyfikacji WHO, PMBL jest zaliczany do chłoniaków z dużych i średnich komórek B (DLBCL - i jego warianty, BL) zaliczanych obok chłoniaków z małych komórek B do grupy nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms).

źródło: Armand 2019; Szczeklik 2018;

Epidemiologia

Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T(12%) i komórek NK (2%). Najczęstsze typy NHL to chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL; 30-35%) i chłoniaki grudekowe (10-20%).

PMBL jest chłoniakiem rzadkim, 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.

źródło: G. Poniadowska-Broniek 2008; Szczeklik 2018;

Etiologia i patogenez

Etiologia większości NHL nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna.

źródło: Szczeklik 2018;

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominuje dynamicznie rosnący guz śródpiersia. Mimo znacznej dynamiki wzrostu guza, w chwili rozpoznania zwykle nie stwierdza się ognisk choroby poza klatką piersiową. Objawy zależą od wielkości guza. Duży guz (> 10cm) powoduje zespół żyły głównej. Duża liczba pacjentów skarży się na duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej. Objawy systemowe, takie jak gorączka o niewyjaśnionej przyczynie czy spadek masy ciała powyżej 10%, występują poniżej 20% przypadków, a podwyższenie LDH – u większości, 70–80% chorych. Większość pacjentów, ok. 80%, ma I lub II stadium zaawansowania choroby według Ann Arbor w momencie rozpoznania choroby.

W przypadkach nawrotu lub progresji choroby, co zazwyczaj następuje w ciągu pierwszych 12 miesięcy obserwacji, a bardzo rzadko po dwóch latach od zakończenia leczenia, występuje zajęcie narządów odległych: nerek, nadnerczy, wątroby, jajników i OUN. W szpiku rozrost jest bardzo rzadki – w ok. 2% przypadków.

źródło: G. Poniadowska-Broniek 2008; Szczeklik 2018;

Czynniki rokownicze

Nie zidentyfikowano wyraźnych czynników ryzyka. Zły stan ogólny, wysięk w osierdziu, guz w śródpiersiu o wymiarach 10 lub więcej cm i wysoki poziom LDH w chwili rozpoznania, są uważane jako cechy gorszego rokowania.

źródło: G. Poniadowska-Broniek 2008;

Rokowanie

Prawdopodobieństwo nawrotu po udanej wstępnej terapii PMBCL, wydaje się niższe niż w przypadku innych DLBCL, pacjenci, u których odpowiedź trwa dłużej niż 18 miesięcy, prawdopodobnie zostaną wyleczeni.

Rokowania u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PMBCL (rrPMBCL) jest złe, szczególnie u pacjentów, którzy nie kwalifikują się lub mają nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych zastosowanym w ramach drugiej linii w wyniku agresywnego i opornego na chemioterapię charakteru choroby.

źródło: Armand 2019; ESMO 2016

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda, pembrolizumab koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampulka 100 mg
Wnioskowane wskazania	Pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> (NDRP) Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego nie drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania 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 ≥ 1 (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aktywinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).</p>
Wnioskowane dawkowanie	200 mg iv co 3 tygodnie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; u pacjentów z remisją do 24 miesięcy
Droga podania	wlew dożylny trwający 30 minut
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Keytruda (dostęp 25.05.2020 r.); Zlecenia MZ;

Komentarz

Produkt leczniczy Keytruda jest między innymi zarejestrowany przez EMA do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.

Rejestracja zastosowania pembrolizumabu w cHL oparto o badania KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013¹ – dwóch nierandomizowanych, wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby, w których wzięło udział 241 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Pozostałe zarejestrowane wskazania obejmują raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i czerniaka.

Biorąc pod uwagę powyższe wskazanie z wniosku RDTL (tj.: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B) jest wskazaniem off-label dla produktu leczniczego Keytruda.

13 czerwca 2018 FDA w trybie przyśpieszonym 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.

FDA oparło rejestrację na danych od 53 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PMBCL włączonych do wieloośrodkowego, otwartego, jednoramiennego badania KEYNOTE - 170 (NCT02576990). Pacjenci byli leczeni pembrolizumabem 200 mg dożylnie co 3 tygodnie, aż do niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby lub przez okres do 24 miesięcy w przypadku pacjentów, u których nie nastąpiła progresja. Skuteczność ustalono na podstawie odsetka odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi i czasu do pierwszej odpowiedzi obiektywnej (rozdział „3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu”). Pembrolizumab nie jest zalecany do leczenia pacjentów z PMBCL, którzy wymagają pilnej terapii cytotoredukcyjnej.

Zalecana przez FDA dawka pembrolizumabu w leczeniu osób dorosłych z PMBCL wynosi 200 mg co 3 tygodnie, natomiast zalecana dawka u dzieci to 2 mg / kg (maksymalnie 200 mg) co trzy tygodnie.

źródło: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-treatment-relapsed-or-refractory-pmbcl>; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s009lbl.pdf;

Należy podkreślić, że 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 zapisami ChPL Keytruda stosowanego w cHL oraz zapisami dokumentu rejestracyjnego FDA dla Keytruda stosowanego w PMBCL.

¹ Do badania KEYNOTE-013 włączano pacjentów z różnymi nowotworami hematologicznymi, poszczególne wskazania podzielono do 7 kohort, w tym kohorta 4B obejmowała pacjentów z NHL, kohorty 4D i 5 obejmowały pacjentów z DLBCL a kohorta 4A obejmowała pacjentów z PMBCL.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Keytruda we wskazaniu **pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B**, przeprowadzono wyszukiwania w dniu 29.05.2020 r., w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.2 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi
Populacja (P)	Pacjenci z pierwotnie opornym chłoniakiem śródpiersia z komórek B	Strategii wyszukiwania nie zawężano do opornych i nawrotowych postaci PMBCL. W celu zwiększenia czułości strategii wyszukiwania, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerzej – jako chorzy z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B. Dodatkowo w bazach informacji medycznych przeprowadzono wyszukiwanie dla populacji pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.
Interwencja (I)	Keytruda (pembrolizumab) podawany w dawce 200 mg iv co 3 tygodnie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub u pacjentów z remisją do 24 miesięcy	Do przeglądu włączano pembrolizumab stosowany w monoterapii zgodnie z opisem zamieszczonym w dokumencie rejestracyjnym FDA dla PMBL
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	-

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa nierandomizowane, wielośrodkowe badania prowadzone metodą otwartej próby: KEYNOTE 170 (NCT02576990) i KEYNOTE 013 (NCT01953692).

Badanie KEYNOTE-013 jest badaniem Ib fazy, do którego włączano pacjentów z wybranymi nowotworami hematologicznymi (7 kohort), poddanych terapii pembrolizumabem. W poniższej analizie zostały przedstawione wyniki dla subpopulacji pacjentów z rrPMBCL (kohorta 4A).

Badanie KEYNOTE-170 jest badaniem II fazy, oceniającym pembrolizumab u dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (rrPMBCL) oraz z nawrotowym/opornym zespołem Richtera (rrRS – ang. relapsed or refractory Richter Syndrome).

Z powodu niskiego odsetka pacjentów z rrPMBCL wśród pacjentów włączonych do badań, nie przedstawiono badań opisanych w następujących publikacjach: Seok Jin Kim et al. Comparison of Efficacy of Pembrolizumab between Epstein-Barr Virus Positive and Negative Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphomas Cancer Res Treat. 2019;51(2):611-622 i M. Frigault et al. PD-1 blockade for diffuse large B-cell lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood Adv. 2020 Jan 14; 4(1): 122–126.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych do przeglądu badań.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu - badania 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><u>Publikacja:</u> Zinzani 2017; Armand 2019</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>Do badania włączono 19 pacjentów, w tym 17 poddano analizie skuteczności (1 pacjent wycofał się z badania przed otrzymaniem 1 dawki PEMB, 1 pacjent nie osiągnął jeszcze pierwszej oceny odpowiedzi w momencie odcięcia danych) - dane na podstawie publikacji Zinzani 2017, data odcięcia 27 maj 2016 rok;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 21</p> <p>Do badania włączono 21 pacjentów – dane na podstawie publikacji Armand 2019, data odcięcia 19 września 2016;</p>	<p>Kryteria włączenia dla kohorty 4A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych 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 choroby 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 - ang. duration of response)
<p>Badanie KEYNOTE-170</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p> <p><u>Publikacja:</u> Armand 2019</p>	<p>Badanie kliniczne fazy II, badanie jednoramienne, nierandomizowane, wieloośrodkowe</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> 53</p> <p>Dane na podstawie publikacji Armand 2019, data odcięcia 15 maja 2017 roku;</p>	<p>Kryteria włączenia (kohorta rrPMBCL):</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) • pacjenci niekwalifikujący się do auto SCT muszą mieć niepowodzenie ≥ 2 linie wcześniejszego leczenia 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) na zgodnie z kryteriami odpowiedzi - International Working Group 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>

Ograniczenia jakości badań

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników są następujące:

- W badaniu KEYNOTE-013 u 11 pacjentów otrzymywało PEMB w dawce 10 mg/kg co 2 tyg, czyli w schemacie innym niż we wniosku na RDTL oraz innym niż w dokumencie rejestracyjnym FDA dla wskazania PMBCL;
- Badania KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170 są badaniami nierandomizowanymi, otwartymi bez grupy kontrolnej;

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie KEYNOTE-013 (Armand 2019)

Do badania włączono 21 pacjentów (data odcięcia 19 września 2016 dla publikacji Armand 2019). Mediana wieku wyniosła 31 lat, 67% stanowiły kobiety. Przed włączeniem do badania pacjenci otrzymali 3 terapie (mediana, zakres od 2 do 9 wcześniejszych terapii). 100% pacjentów wcześniej otrzymywało rytuksymab, u 38% przeprowadzono wcześniej auto-SCT, a 71% miało radioterapię.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami 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).

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź#	n (%) N=21
ORR	48%
-CR	33%
-PR	14%
SD	24%
PD	19%
Brak oceny	5%*

#Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami International Working Group Cheson 2007;

*Pacjentów, których nie można było ocenić, lub którzy przerwali leczenie lub zmarli przed pierwszą oceną obrazową (brak oceny) uznawano za osoby nie odpowiadające we wszystkich analizach;

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);

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.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u 71% (n=15) pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 24% (n=5) pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (14%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu gorączki neutropenicznej.

Badanie KEYNOTE-170 (publikacja Armand 2019)

Do badania włączono 53 pacjentów (data odcięcia 15 maj 2017 dla publikacji Armand 2019). Mediana wieku wyniosła 33 lat, 57% stanowiły kobiety. Przed włączeniem do badania pacjenci otrzymali 3 terapie (mediana, zakres od 2 do 8 wcześniejszych terapii). 100% pacjentów wcześniej otrzymywało rytuksymab, u 26% przeprowadzono wcześniej auto-SCT, a 32% miało radioterapię.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami 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.

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź*	n (%) N=53
ORR	45
CR	13
PR	32
SD	9
PD	23
Brak oceny	23

*Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami International Working Group Cheson 2007;

Ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u 57% (n=30) pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3 i 4 wystąpiły u 23% (n=12) pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym (powyżej 10% występowania) była neutropenia (13%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu wzrostu stężenia AST. 3 (6%) pacjentów zmarło z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL 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 (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 5884 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 31 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (32%), nudności (20%) i biegunka (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 1067 pacjentów z NDRP lub płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Częstości występowania określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (50%), nudności (50%), zmęczenie (37%), zaparcia (35%), biegunka (30%), neutropenia (30%), zmniejszenie łaknienia (28%) i wymioty (25%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 429 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie i aksytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: biegunka (54%), nadciśnienie (45%), zmęczenie (38%), niedoczynność tarczycy (35%), zmniejszenie łaknienia (30%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (28%), nudności (28%), zwiększenie aktywności AlAT (27%), zwiększenie aktywności AspAT (26%), dysfonia (25%), kaszel (21%) i zaparcia (21%). Działania niepożądane stopni 3-5 występowały z częstością wynoszącą 76% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 71% w grupie stosującej sunitynib w monoterapii”.

Dzieci i młodzież

„Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 154 dzieci i młodzieży z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy I/II KEYNOTE-051. Profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (31%), wymioty (26%), ból głowy (22%), bóle brzucha (21%), niedokrwistość (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1 lub 2. U sześćdziesięciu dziewięciu (44,8%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3.do 5., przy czym u 6 (3,9%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego”.

Informacje ze stron URPL, EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL, EMA (nie ujętych w ChPL) na temat leku Keytruda.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek (pierwotny chłoniak śródpiersia z (dużych) komórek B) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Należy jednak podkreślić, że FDA w procedurze przyspieszonej zarejestrowało stosowanie substancji czynnej pembrolizumab (produkt Keytruda) u pacjentów z PMBCL (dodatkowe informacje przedstawiono w rozdziale „2.3.Oceniana technologia”).

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 3 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 02.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej we wskazaniu: Nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology*
- amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network*

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne za pomocą wyszukiwarki internetowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: polskie PTOK 2013/2020, europejską ESMO 2016 i amerykańską NCCN 2020.

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. Dodatkowo polskie wytyczne wspominają o możliwości zastosowania polatuzumabu vedotin (Polivy) i piksantronu (Pixuvri). Należy jednak podkreślić, że tylko europejskie wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z nawrotowym/ opornym pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (rrPMBCL), natomiast polskie wytyczne odnoszą się do pacjentów z opornym/ nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (rrDLBCL).

Wytyczne NCCN rekomendują u pacjentów rrPMBCL **pembrolizumab** (2A), schemat oparty na skojarzeniu niwolumabu i brentuksymabu vedotin (2B) i schematy przeznaczone w leczeniu rrDLBCL. Niwolumab (Opdivo) i brentuksymabu vedotin (Adcetris) nie są zarejestrowane przez EMA u pacjentów z rrPMBCL.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji klinicznych

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
NCCN 2020 (USA)	<p>Nawrotowy/oporny pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (rrPMBCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (2A) – rekomendacja na podstawie badania KEYNOTE-013 (publikacja Armand 2019); • Niwolumab +/- Brentuksymab vedotin (2B) • Strategia dla DLBCL; <p>Strategia dla DLBCL w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia CAR-T (aksykabtagen cyloleucel lub tisagenlecleucel), jeśli nie podano wcześniej lub udział w badaniu klinicznym lub • alternatywna immunochemioterapia drugiej linii (nie oczekuje się dodatkowych korzyści ze stosowania terapii skojarzonych u pacjentów, u których wystąpiła progresja po trzech następujących po sobie schematach leczenia, chyba że u pacjentów występowały długotrwałe okresy wolne od choroby) lub • paliatywna radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór ISRT (ang. involved site radiation therapy) lub • najlepsza terapia wspomagająca (BSC). <p>Nawrotową lub oporną na leczenie postać PMBL należy leczyć jak DLBCL. <u>Jednak wyniki leczenia drugiej linii po HDT / ASCR (ang. high-dose therapy and autologous stem cell rescue) pozostają nieokreślone u pacjentów z rrPMBL.</u></p>
	<p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe) Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe) Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe) Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p>
PTOK 2013 aktualizacja 2020 (Polska)	<p>Oporny lub nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)</p> <p>— w każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA); — chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);</p>

	<p>— pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR</p> <p>— konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); — przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);</p> <p>— w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie około transplantacyjnej radioterapii (IIB);</p> <p>— nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);</p> <p>— niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</p> <p>Dodatkowo wytyczne wspominają o możliwości zastosowania u pacjentów z rDLBCL polatuzumabu vedotin i piksantronu.</p> <p><i>„U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami”.</i></p> <p>Jakość dowodów: I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów. Kategorie rekomendacji: A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określone indywidualnie.</p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p>Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B</p> <p>Strategie leczenia ratunkowego u pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby obejmują próbę reindukcji za pomocą chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a następnie konsolidację z HDCT / ASCT (ang. high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation) u pacjentów wrażliwych na chemioterapię [II, A]</p> <p>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znaczących korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</p>

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów.

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne (ESMO 2016 i NCCN 2013) dla pacjentów z rPMBCL oraz jedną rekomendację PTOK 2020 dla pacjentów z rDLBCL.

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. Wytyczne NCCN rekomendują u pacjentów rPMBCL pembrolizumab (2A), schemat oparty na skojarzeniu niwolumabu i brentuksymabu vedotin (2B) i schematy przeznaczone w leczeniu rDLBCL. Biorąc pod uwagę zastrzeżenia NCCN, co do skuteczności schematów chemioterapii w kolejnych liniach leczenia rPMBL, spośród schematów stosowanych w rDLBCL, należy wymienić terapię CAR-T (akcykabtagen cyloleucel lub tisagenlecleucel). Rejestrację FDA i EMA w rPMBL ma tylko produkt Yescarta (akcykabtagen cyloleucel).

Niwolumab (Opdivo) i brentuksymabu vedotin (Adcetris) nie są zarejestrowane przez EMA u pacjentów z rPMBCL. Dodatkowo produkty lecznicze (Adcetris, Opdivo i Yescarta) stosowane u pacjentów z rPMBCL nie są obecnie finansowane ze środków publicznych na terenie Polski. W związku z powyższym w opinii analityków schemat oparty na substancjach czynnych niwolumab i brentuksymabu vedotin oraz akcykabtagen cyloleucel stanowią technologie alternatywne.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne

kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej istnieje technologia alternatywna (niwolumab +/- bretuksymab vedotin oraz aksykabtagen cyloleucel stanowią technologie alternatywne).

Skuteczność i bezpieczeństwo alternatywnej technologii medycznej

Skuteczność i bezpieczeństwo schematu **niwolumab +/- bretuksymab vedotin** opisano w oparciu o badanie CheckMate 436 (Zinzani 2019).

Metodyka: CheckMate 436 (NCT02581631) - badanie kohortowe, otwarte, fazy I / II do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B po autologicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych lub po zastosowaniu dwóch lub więcej schematów chemioterapii, jeśli pacjenci nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Pacjenci otrzymywali niwolumab (240 mg dożylnie) i bretuksymab vedotin (1,8 mg / kg dożylnie) co 3 tygodnie, aż do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Wyniki: Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,1 miesiąca wśród trzydziestu pacjentów z rrPMBL, obiektywny wskaźnik odpowiedzi ORR wyniósł 73%, z całkowitą remisją (CR) 37% ocenianą przez badacza, ORR wyniósł 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).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 25 (83%) pacjentów. Szesnastu (53%) pacjentów miało zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3 do 4 (neutropenia (n = 9), trombocytopenia (n = 3) i neuropatia obwodowa (n = 3)). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu **Yescarta (aksykabtagen cyloleucel)** opisano w oparciu o badanie ZUMA-1 przedstawione w charakterystyce produktu leczniczego Yescarta.

Metodyka: Ogółem 108 pacjentów otrzymało leczenie produktem YESCARTA w otwartym, wielośrodowym badaniu fazy 1/2 prowadzonym na jednej grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym NHL z limfocytów B. Skuteczność ustalano na podstawie badania fazy 2 obejmującego 101 pacjentów, w tym pacjentów z potwierdzonym histologicznie DLBCL (N=77), PMBCL (N=8) lub DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (N=16) wg klasyfikacji WHO z 2008 r.

Wyniki: Według analizy pierwszorzędowej, na podstawie populacji mITT (minimalny okres obserwacji - 6 miesięcy), ORR wyniósł 72%, a odsetek całkowitej odpowiedzi (ang. complete response, CR) wyniósł 51%, co ustaliła niezależna komisja rewizyjna. W analizie 12-miesięcznego okresu obserwacji (Tabela 5) ORR wyniósł 72%, a odsetek CR - 51%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąc (zakres od 0,8 do 6,3 miesięcy). DOR był dłuższy u pacjentów, którzy uzyskali CR niż u pacjentów, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie była odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR). Z 52 pacjentów, u których wystąpiła CR, u 7 pacjentów miało SD, a u 9 pacjentów występowała PR podczas wstępnej oceny nowotworu, która następnie przeszła w CR nawet po 6,5 miesiącu. Wyniki ORR dla PMBCL i DLBCL wynikłego z transformacji chłoniaka grudkowego wyniosły w obu przypadkach 88%. Odsetek CR wyniósł, odpowiednio, 75% i 56%. Z 111 pacjentów w populacji ITT, ORR wyniósł 66%, a CR – 47%. Inne wyniki były spójne z wynikami w populacji mITT.

W analizie 24-miesięcznego okresu obserwacji opartej na populacji mITT (wyniki uzyskane od niezależnej komisji rewizyjnej) wskaźniki ORR i CR wyniosły, 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.

6. Konkurencyjność cenowa

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

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda oraz technologii alternatywnej

Produkt leczniczy	Źródła danych	Ilość mg na 3 mc terapii [PLN]	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN]
Keytruda (pembrolizumab)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1000 mg [^]	██████████
	według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	800 mg – 870 mg	135 196 – 146 965 ^{**}
Niwolumab + bretuksymab vedotin ^{^^}	według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	niwolumab: 960 mg – 1043,5 mg	64 400 – 70 005
		breuksymab: 504 mg – 548 mg	138 654 – 150 725

^{*} podana we wniosku wartość netto terapii wynosząca ██████████ PLN powiększono o VAT (8%);

^{**} cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)), koszt 3 miesięcznej terapii uzależniony jest czy przyjęto w obliczeniach pełną wartość podań czy nie (4 i 4,35 podań na 3 miesiące);

[^]We wniosku RDTL podano zapotrzebowanie na pembrolizumab w wysokości 1000 mg na 3 miesiące, przy założeniu, że jednorazowe podanie to 200 mg, wymaga to podawania leku co 18,26 dnia a nie co 21 dni jak założono we wniosku na RDTL;

^{^^}koszt został ustalony na podstawie badania CheckMate 436 (Zinzani 2019) – schemat dawkowania niwolumab 240 mg co 3 tygodnie i bretuksymab vedotin 1,8 mg/kg mc co 3 tygodnie, masa ciała przyjęta do obliczeń to 70 kg;

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest schemat oparty na skojarzeniu niwolumabu i bretuksymabu vedotin (produkt lecznicze Opdivo i Adcetris). Koszt 3 miesięcy terapii tym schematem wynosi: od **203 054** PLN do **220 730** PLN brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano dane pochodzące obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.

Ze względu na brak danych kosztowych nie było możliwości oszacowania kosztów stosowania produktu Yescarta (aktykabatagen cyloleucel).

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Keynote-013	Zinzani P.L. et al.: Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma, <i>Blood</i> , 20.06.2017, 130(3):268-270; Armand P. et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Dec 1;37(34):3291-3299;
Keynote-170	Armand P. et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Dec 1;37(34):3291-3299;
CheckMate 436	Zinzani et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Nov 20;37(33):3081-3089.
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2013 (aktualizacja 2020)	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2020r. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 1.2020
ESMO 2016	ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v91–v102, 2016
Pozostałe publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab) (data dostępu: 30.05.2020 r.)
ChPL Polivy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny) (data dostępu: 30.05.2020 r.)
ChPL Pixuvri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri (piksantron) (data dostępu: 30.05.2020 r.)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (nivolumab) (data dostępu: 30.05.2020 r.)
ChPL Adcetris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris (brentuksymabu vedotin) (data dostępu: 30.05.2020 r.)
ChPL Yescarta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta (aktykabtagen cyloleucel) (data dostępu: 10.06.2020 r.)
FDA Keytruda	Opis produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) (data dostępu: 30.05.2020 r.) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040_b1.pdf
G. Poniatowska-Broniek 2008	Grażyna Poniatowska-Broniek, Marian Sulik. Wybrane chłoniaki śródpiersia. II. Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL). <i>Pol. Ann. Med.</i> , 2008; 15(1): 43–50;
OT.422.87.2019	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych
ORP 333/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 roku
RPA 90/2019	Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r.
Szczeklik 2018	Hellmann A., VI.G Nowotwory limfoproliferacyjne, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 1816-1825

9. Załączniki

9.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.05.2020 r.)

	(((((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]	3862
	primary mediastinal large B-cell lymphoma	648
	primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	71
	PMBL	154
	PMBCL	122
	((PMBCL) OR (PMBL)) OR (primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma) OR (primary mediastinal large B-cell lymphoma)	741
	((((PMBCL) OR (PMBL)) OR (primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma) OR (primary mediastinal large B-cell lymphoma)) 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])	7
	"Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]	19555
	DLBCL	26829
	Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse	26790
	Lymphoma, Histiocytic, Diffuse	26909
	Lymphoma, Large Cell, Diffuse	27619
	Lymphoma, Diffuse Large-Cell	27619
	Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma	26599
	Diffuse large B-cell lymphoma	26599
	(((((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR (DLBCL)) OR (Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse)) OR (Lymphoma, Histiocytic, Diffuse)) OR (Lymphoma, Large Cell, Diffuse)) OR (Lymphoma, Diffuse Large-Cell)) OR (Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR (Diffuse large B-cell lymphoma)	28143
	(((((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]) AND ((((((("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR (DLBCL)) OR (Lymphoma, Large Lymphoid, Diffuse)) OR (Lymphoma, Histiocytic, Diffuse)) OR (Lymphoma, Large Cell, Diffuse)) OR (Lymphoma, Diffuse Large-Cell)) OR (Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma) OR (Diffuse large B-cell lymphoma))	25

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 28.05.2020 r.)

1	exp pembrolizumab/	14362
2	pembrolizumab.ab,kw,ti.	8536
3	Keytruda.ab,kw,ti.	194
4	lambrolizumab.ab,kw,ti.	37
5	MK3475.ab,kw,ti.	18
6	MK-3475.ab,kw,ti.	245
7	MK 3475.ab,kw,ti.	245
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	15134
9	primary mediastinal large B-cell lymphoma.ab,kw,ti	570
10	primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma".ab,kw,ti	37
11	PMBL.ab,kw,ti.	397
12	PMBCL.ab,kw,ti.	412
13	primary mediastinal large B cell lymphoma.ab,kw,ti	570
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1130
15	8 and 14	37
16	Diffuse large B cell lymphoma.ab,kw,ti.	22646
17	DLBCL.ab,kw,ti.	16856
18	lymphoma.ab,kw,ti.	191926
19	large.ab,kw,ti.	1482183
20	b cell.ab,kw,ti.	139499
21	diffuse.ab,kw,ti.	171002
22	18 and 19 and 20 and 21	26241
23	16 or 17 or 22	28752
24	8 and 23	99

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 01.06.2020 r.)

1	pembrolizumab.ab,kw,ti.	1379
2	Keytruda.ab,kw,ti.	69
3	lambrolizumab.ab,kw,ti.	2
4	MK3475.ab,kw,ti.	5
5	MK-3475.ab,kw,ti.	270
6	MK 3475.ab,kw,ti.	270
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1385
8	(primary mediastinal large B-cell lymphoma):ti,ab,kw	83
9	eSH descriptor: [Plasmablastic Lymphoma] explode all trees	15
10	(PMBL):ti,ab,kw	36
11	(PMBCL):ti,ab,kw	31
12	(primary mediastinal large B-cell):ti,ab,kw	83
13	(primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma):ti,ab,kw	3
14	(primary mediastinal large B cell lymphoma):ti,ab,kw	85
15	(Diffuse large B cell lymphoma):ti,ab,kw	1393
16	(Diffuse large B-cell lymphoma):ti,ab,kw	1378
17	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	389
18	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees	646
19	(DLBCL):ti,ab,kw	905
20	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1672
21	#7 AND #20	16