



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak
z dużych komórek B (ICD-10: C83)**

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

Nr: OT.422.141.2020

Data ukończenia: 10.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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: „nie dotyczy”.

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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: „nie dotyczy”.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
alloSCT	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
autoSCT	autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous stem cell transplant)
BEAM	karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan
CAR-T	limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. chimeric antigen receptor T cells)
CEPP	cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyn
CEOP	cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	wirus cytomegalii
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
Dexa-BEAM	deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
DHAP	deksametazon, cytarabina, cisplatyna, rytuksymab
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FluMeIATG	fludarabina/ melfalan/ cyklofosfamid/ globulina antytymocytowa
GCB	DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (ang. germinal center B-cell)
GDP	gemcytabina, deksametazon, karboplatyna
ICE	ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
IGEV	ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon
IFRT	radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodking lymphoma)
non-GCB	DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (ang. non-germinal center B-cell like)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OVA	ofatumumab, etopozyd i duża dawka Ara-C
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

R-CHOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
R-DHAP	rytuksymab, cisplatyna, deksametazon, cytarabina
R-GDP	rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina i deksametazon
R-GemOx	rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
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	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	17
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.10.2020 r. znak PLD.4530.3139.2020 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, fiołka, 25 mg/ml

we wskazaniu oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Wniosek dotyczy 47-letniego chorego z rozpoznaniem w lutym 2016 r. opornym, nawrotowym chłoniakiem z komórek B bogatym w limfocyty T z obecnością antygenu CD20 (DLBCL T-cell rich, CD20+), który był leczony wieloma liniami chemioterapii. U pacjenta wykonano również transplantację komórek krwiotwórczych (autologiczną i allogeniczną) oraz w maju 2020 r. zastosowano terapię zmodyfikowanymi genetycznie limfocytami T (CAR-T). Zgodnie z informacją przekazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dr hab. Lidę Gil u pacjenta występuje wciąż stabilizacja choroby, niemniej uzyskane wyniki zapowiadają progresję.

Niniejszy produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu. Lek Keytruda podlegał ocenie Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: 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. Zarówno opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019, jak i Agencji nr 90/2019 były pozytywne.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. W ramach grupy NHL ze względu na morfologię komórek wyróżnia się 4 podtypy DLBCL (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*): postać centroblastyczną, immunoblastyczną, anaplastyczną oraz tzw. chłoniaka z komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma).

Według danych KRN w 2017 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) zachorowało 1535 osób. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Chłoniak z dużych komórek B bogaty w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL) jest to agresywny typ chłoniaka, który występuje stosunkowo rzadko (<10% wszystkich DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*).

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. *U chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii oraz chorych z nawrotem po auto-HSCT rokowanie jest złe.*

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak złośliwy z komórek B zdaniem ekspertów, stanowi agresywny nowotwór, który w przypadku braku skutecznego leczenia prowadzi do zgonu w ciągu kilku miesięcy.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. W niniejszym opracowaniu przedstawiono najaktualniejsze dane pochodzące z 2018 r. Do badania włączono 11 pacjentów z DLBCL i 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym. Z włączonych do badania pacjentów 8 osób było w stanie progresji choroby, u 4 pacjentów występował nawrót choroby.

- Skuteczność

U 11 pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) na leczenie pembrolizumabem wyniósł 27%. Całkowita odpowiedź (CR) wystąpiła u 1 pacjenta. Odpowiedź częściową (PR) uzyskano u 2 pacjentów, u 1 pacjenta wystąpiła stabilizacja choroby. Progresja choroby wystąpiła u 7 pacjentów.

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

- **Bezpieczeństwo**

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

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

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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

W analizowanym przypadku zastosowano większość terapii zalecanych w polskich, europejskich i amerykańskich wytycznych. U pacjenta nie zastosowano wprawdzie polatuzumabu wedotin. Jednakże jest on zalecany u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (analizowany pacjent przeszedł 2 przeszczepy). U pacjenta nie zastosowano również piksantronu, który może być stosowany u pacjentów, u których wystąpiła wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny, która nie wystąpiła u analizowanego pacjenta.

U pacjenta nie zastosowano również wszystkich schematów leczenia wymienionych w wytycznych NCCN 2020, które stanowią terapie refundowane, niemniej zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. Lidii Gil, w ramach leczenia *zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych*.

W wytycznych NCCN 2020 wymieniono również technologie nier refundowane ze środków publicznych w Polsce: tafasitamab z lenalidomidem i selineksor, stanowiący wg wytycznych III linię leczenia również po terapii CAR-T. Produkty te nie są jednak zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej. Ograniczeniem ich stosowania jest również fakt, iż u pacjenta istnieje zapowiedź progresji, a więc pembrolizumab miałby być stosowany w analizowanym wskazaniu w celu powstrzymania rozpoczynającego się nawrotu, natomiast powyższe technologie stosowane są po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto terapię paliatywną lub najlepsze leczenie wspomagające.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda (pembrolizumab) wyniesie [REDACTED].

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, koszt brutto 3-mies. terapii wynosi ok. 130 tys. PLN. Koszt ten jest [REDACTED] od tego wyliczonego na podstawie zlecenia MZ.

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

Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu leczniczego u pacjentów z opornym na leczenie CAR-T DLBCL przeprowadzono ze względu na fakt, iż w chwili obecnej w Agencji w ocenianym wskazaniu analizowany jest produkt Kymriah. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez terapię CAR-T, stosowanie inhibitorów PD-1 w tej populacji może dotyczyć większej liczby pacjentów.

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

Na podstawie badania JULIET, oceniającego efektywność kliniczną produktu Kymriah u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, w którym raportowano, iż odsetek pacjentów pozostających w remisji w 12 miesiącu od infuzji wynosił 64% przyjęto, iż u 36% pacjentów stosujących terapię CAR-T może wystąpić progresja

lub stabilizacja choroby. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie wynosi 18 osób rocznie.

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

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 22.10.2020 r. znak PLD.4530.3139.2020 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, fiołka, 25 mg/ml

we wskazaniu:

- oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83).

W ramach doprecyzowania wskazania w załączniku do zlecenia MZ wskazano, iż wniosek dotyczy 47-letniego chorego z rozpoznaniem w lutym 2016 r. opornym, nawrotowym chłoniakiem z komórek B bogatym w limfocyty T z obecnością antygenu CD20 (DLBCL T-cell rich, CD20+), który był leczony wieloma liniami chemioterapii. U pacjenta wykonano również transplantację komórek krwiotwórczych (autologiczną i allogeniczną) oraz w maju 2020 r. zastosowano terapię zmodyfikowanymi genetycznie limfocytami T (CAR-T). W tabeli poniżej przedstawiono dotychczasowe leczenie, które zostało zastosowane u niniejszego pacjenta.

Tabela 1. Dotychczas zastosowane leczenie, u pacjenta, którego dotyczy wniosek

Rok	Rodzaj leczenia
2016	8 x R-CHOP – oporność
2017	DHAP-R; Dexa-BEAM z kolekcją KKM (Mozobil) – infekcyjne zapalenie wsierdzia; ICE – wznowa; radioterapia; BEAM + autoSCT
2018	wznowa (potwierdzona w badaniu PET-CT); 3 x BGD; kondycjonowanie FluMeIATG + alloSCT
2019	wznowa (potwierdzona w badaniu PET-CT, wynik w skali Deauville: 5); IGEV – bez efektu; BGD
2020	aktywna choroba (potwierdzona w badaniu PET-CT); terapia CAR-T – progresja choroby (potwierdzona w badaniu PET-CT)

Skróty: R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; DHAP: deksametazon, cytarabina, cisplatyna, rytuksymab; Dexa-BEAM: deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan; ICE: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; autoSCT: ang. autologous stem cell transplant, autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; alloSCT: ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych; IGEV: ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon; BGD: bendamustyna, gemcytabina, deksametazon; PET-CT: pozytonowa tomografia emisyjna; CAR-T: ang. chimeric antygen receptor T cells, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym, FluMeIATG – fludarabina/ melfalan/ cyklofosfamid/ globulina antytymocytowa;
Źródło: zlecenie MZ

W załączniku do wniosku przedstawiono informację, iż w sierpniu 2020 r. w badaniu PET-CT potwierdzono kolejną progresję choroby. Jednak zgodnie z informacją przekazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dr hab. Lidę Gil wyniki uzyskane przez pacjenta wskazują na zapowiedź progresji.

Ekspert przedstawiła następującą opinię: „u w/w pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek B ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną. Zastosowanie pembrolizumabu w chwili obecnej pozostaje jedyną opcją terapeutyczną i stwarza choremu szansę na wyleczenie.

Niniejszy produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

Lek Keytruda podlegał ocenie Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: 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. Zarówno opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019, jak i Agencji nr 90/2019 były pozytywne.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: ICD-10: C83 Chłoniaki nieziarnicze

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

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

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

Źródło: Szumera-Ciećkiewicz 2018

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych.

Według danych KRN w 2017 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) zachorowało 1535 osób.

Źródło: PTOK 2020, Bachy 2015, KRN 2017

Rokowanie

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

Źródło: PTOK 2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem u pacjentów z nawrotem DLBCL po terapii z zastosowaniem CAR-T.

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów, które otrzymano w ramach prac nad opracowaniem dotyczącym produktu Kymriah we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).

Prof. Sebastian Gibel – Kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Centrum Onkologii – Instytut w Gliwicach oraz Dr hab. Lidia Gil – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii jako główny skutek następstwa choroby wskazali przedwczesny zgon.

Prof. Gibel w uzasadnieniu wskazał, iż *chłoniak złośliwy z dużych komórek B jest agresywnym nowotworem, który przy braku skutecznego leczenia skutkuje zgonem w ciągu kilku miesięcy. Zgon jest zazwyczaj poprzedzony wystąpieniem objawów ogólnych (gorączki, zlewnych potów nocnych, spadkiem masy ciała, osłabieniem), objawami bólowymi i zaburzeniem funkcji narządów zależnymi od lokalizacji zmian, infekcjami.*

Zdaniem dr hab. Gil, *progresja choroby prowadząca do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia, niewydolności narządowej – w konsekwencji śmierci stanowi najbardziej dotkliwie konsekwencje choroby.*

Źródło: OT.422.114.2019

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka, 25 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czerniak ▪ Niedrobnokomórkowy rak płuca <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klasyczny chłoniak Hodgkina (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 wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą) ▪ Rak urotelialny ▪ Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi ▪ Rak nerkowokomórkowy
Wnioskowane dawkowanie	200 mg co 21 dni
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

źródło: ChPL Opdivo, ChPL Keytruda (dostęp 3.11.2020 r.), Zlecenie MZ

Zgodnie z ChPL Keytruda produkt ten zarejestrowany jest 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 wedotyłą (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyłą. Wnioskowane wskazanie dotyczy opornego, nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B, podtyp z dużych komórek B bogaty w limfocyty T/histiocyty (THRLBCL), który zalicza się do chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*) przez co wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych (off-label). Wnioskowane dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL Keytruda dla stosowania pembrolizumabu w monoterapii.

Według Yoon 2018 jedną z głównych przyczyn oporności na terapię limfocytami CAR-T jest ich ograniczona trwałość po podaniu. Może to wynikać ze zwiększonej ekspresji receptora białkowego programowanej śmierci komórki (PD-1) na limfocytach CAR-T, prowadzącej do wyciszenia aktywności limfocytów, a następnie do nawrotu choroby. Potencjalny mechanizm działania pembrolizumabu w terapii pacjentów z DLBCL po niepowodzeniu terapii CAR-T może polegać na przywróceniu aktywności przeciwnowotworowej limfocytów poprzez blokowanie receptora PD-1 (Kambhamati 2020).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w ramach II linii leczenia we wskazaniu oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.11.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z opornością lub nawrotem chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) po terapii CAR-T	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	pembrolizumab	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w postaci abstraktu lub listu publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano postery konferencyjne Chong 2017 oraz Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. W niniejszym opracowaniu przedstawiono najaktualniejsze dane pochodzące z 2018 r.

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

Tabela 4. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Chong 2018 (aktualizacja)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Badanie jednoosrodkowe, prospektywne, jednoramiennie, I/ II fazy</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego u pacjentów z progresją chłoniaka z dużych komórek B po terapii CAR-T.</p> <p>Interwencja: pembrolizumab dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie do czasu progresji choroby, wystąpienia objawów toksyczności, wpływających na konieczność ograniczenia terapii lub brak kontynuacji leczenia zgodnie z protokołem.</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Okres włączania pacjentów do badania: od 1 czerwca 2016 r. do 4 czerwca 2018 r.</p> <p>Mediana czasu do podania 1. dawki pembrolizumabu – 3,3 mies. (zakres: 0,4-42,8 mies.).</p> <p>Mediana PFS po podaniu CAR-T – 2,2 mies. (zakres 0,4-3,2).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z chłoniakiem z dużych komórek B podczas progresji po terapii CAR-T <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy otrzymali pembrolizumab pomiędzy podaniem CART19, a włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów: N=12 (11 pacjentów z DLBC i 1 pacjent z chłoniakiem grudkowym)</p> <p>U 11 pacjentów istniała możliwość przeprowadzenia oceny.</p> <p>Wiek (mediana): 58 lat (zakres 30-78 lat)</p> <p>Mediana wcześniejszych terapii (zakres): 4 (3; 8)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)

Skróty: CAR-T: ang. chimeric antygen receptor T cells, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym; ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi ; PFS – przeżycie wolne od progresji

Ograniczenia badań i analizy

- wyniki badania Chong 2018 dostępne są jedynie w formie abstraktu;
- do badania Chong 2018 oprócz pacjentów z DLBCL włączono również 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym, natomiast u jednego z pacjentów występował chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B, w przypadku którego terapia pembrolizumabem stanowi opcję rekomendowaną przez wytyczne kliniczne.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Ocena skuteczności

Chong 2018

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

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

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

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

Ocena bezpieczeństwa

Chong 2018

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

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

Kambphanpati 2020

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze informacje dot. 2 pacjentów leczonych CAR-T i pembrolizumabem.

Tabela 5 Ocena bezpieczeństwa

Publikacja	Populacja
<p>Kambphanpati 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Pacjent 1</p> <p>M, 47 lat, oporny na leczenie chłoniak z dużych komórek B bogaty w histiocyty/ limfocyty T w IV stadium zaawansowania</p> <p><u>Przebyte leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) – nawrót choroby po 8 latach • R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) – leczenie ratunkowe – częściowa odpowiedź metaboliczna • terapia konsolidująca i mobilizacja komórek macierzystych – OVA (ofatumumab, etopozyd i duża dawka Ara-C) z auto-HSCT z kondycjonowaniem CBV (cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd) – remisja i nawrót choroby po 2,5 latach • pembrolizumab 200 mg IV co 3 tygodnie (odstawienie po 3 dawkach z powodu ciężkiego zapalenia okrężnicy – leczenie prednizonem) – progresja • terapia CAR-T – odpowiedź całkowita <p>Wyjściowe wyniki testów czynności tarczycy pacjenta były prawidłowe (podczas leczenia pembrolizumabem. 1 miesiąc po terapii CAR-T wystąpiła nadczynność tarczycy, która po 4 tyg. przekształciła się w subkliniczną niedoczynność tarczycy. Dwa tygodnie później (10 tygodni po terapii CAR-T) u pacjenta rozwinęła się jawna klinicznie niedoczynności tarczycy (o podłożu autoimmunologicznym). Rozpoczęto terapię zastępczą hormonem tarczycy z normalizacją wyników testów czynnościowych.</p> <p>Pacjent do czasu publikacji pozostawał w remisji.</p>
	<p>Pacjent 2</p> <p>M, 67 lat, nawrotowy i oporny na leczenie DLBCL</p> <p><u>Przebyte leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 cykli schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) – całkowita odpowiedź – nawrót po 2 mies. • 4 cykle schematu R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) – metaboliczna odpowiedź całkowita po 2 cyklach • chemioterapia kondycjonująca BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) i auto-HSCT – nawrót po 8-mies. • 1 cykl schematu R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina i oksaliplatyna) - progresja • terapia CAR-T – komplikacje związane z neurotoksycznością wymagające podania gl kokortykosteroidów; postęp choroby w PET/CT po 90 dniach; u pacjenta stwierdzono zachłystowe zapalenie płuc – piperacylina + tazobaktam; Tomografia komputerowa wykonana po 10 dnia wykazała nowe zmiany w płucach, sugerujące nawrót zachłystowego zapalenia płuc • pembrolizumab 200 mg IV – po 4 mies. od CAR-T

Publikacja	Populacja
	Cztery dni po podaniu pierwszej dawki pembrolizumabu doszło do gwałtownego pogorszenia niedotlenienia. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała pogorszenie zmian w płucach, wskazujące na infekcję, zwiększenie masy guza lub toksyczność pembrolizumabu. Biorąc pod uwagę obawy związane z zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym wywołanym pembrolizumabem, pacjent rozpoczął kurację prednizonem 1 mg/kg dziennie, a następnie metyloprednizolonem 1 g/dobę. U pacjenta doszło również do rozwoju ostrego uszkodzenia wątroby i encefalopatii wątrobowej. Pacjent zmarł w wyniku zatrzymania krążenia, będącego następstwem depresji oddechowej i niedotlenienia około 1 miesiąc po otrzymaniu pembrolizumabu.

auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), BEAM – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), GemOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny, R-CHOP – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu, R-ICE – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozytu, CBV – cyklofosfamid, karmustyna i etopozyd, OVA – ofatumumab, etopozyd i duża dawka Ara-C, CAR-T – ang. chimeric antigen receptor T cells, limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Keytruda, stosowanego w monoterapii, 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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pembrolizumabu obejmują wystąpienie u pacjentów:

- działań niepożądanych 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;
- powikłań po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych – u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease); u pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią);
- reakcji związanych z infuzją dożylną – u pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 3.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- Inne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych: polskie PTOK 2020, europejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2016), a także amerykańskie NCCN 4.2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B</p> <p><u>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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); • pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • 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); • niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>polatuzumabu vedotinu</u> (przeciwciało anty-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. (...) (brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji)</p> <p>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być <u>piksantron</u> — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. (...) (brak informacji o jakości dowodów i sile rekomendacji)</p> <p>U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C — Wskazania określone indywidualnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresja choroby) należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię anty-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej) lub • udział w badaniu klinicznym lub • alternatywną terapię II lub kolejnych linii lub • paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub • najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>Schematy chemioterapii zalecane w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOX ± rytuksymab; • Polatuzumab wedotin ± bendamustyna ± rytuksymab (po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach); <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEPP (cyklofosamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – (doustnie lub dożylnie); • CEOP (cyklofosamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosamid, doksorubicyna) ± rytuksymab; • GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; • Gemcytabina, winorebina ± rytuksymab (kategoria dowodów 3); • Rytuksymab; • Tafasitamab + lenalidomid; <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab wedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+; • Bendamustyna ± rytuksymab (kategoria 2B) • Ibrutinib (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) • Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) <p>Trzecia linia leczenia (wliczając pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selineksor (tylko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p style="text-align: center;">ESMO 2015/2016 (Europa)</p>	<p>Zalecenia z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, ang. autologous stem-cell transplantation) (II,A); • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I,A); • R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP (I,A); • Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like – GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV,C); • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem w wysokich dawkach (III, B); • Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C); • Leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E); • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); • Piksanton wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II,C). Jednakże Ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. <p>Ponadto w wytycznych wskazuje się, że w pewnych podtypach molekularnych chłoniaków DLBCL, niektóre leki mogą wykazywać specyficzną skuteczność. Lenalidomid w monoterapii wykazał selektywną efektywność w podtypie DLBCL bez profilu ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. non-germinal center B-cell like, non-GCB). W dwóch badaniach fazy II skojarzenie lenalidomidu ze schematem R-CHOP wykazało akceptowalną toksyczość.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</p>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), BCR – receptor limfocytów B, BEAM – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozytu, cytarabiny i melfalanu, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ESMO – European Society for Medical Oncology, GDP – schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny, GemOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny, IFRT – radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy), GCB – (ang. germinal centre B-cell) chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, R-CHOP – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamid, doksorubicyny, winkerystyny i prednizonu, R-DHAP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny), R-ICE – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamid, karboplatyny, etopozytu, R-GDP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu; CEOP – schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamid, etopozytu, winkerystyny, prednizonu, CEPP – schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamid, etopozytu, prednizonu, prokarbazyn

Opis odnalezionych wytycznych

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

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

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

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

Wytyczne NCCN 2020 u pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem zalecają terapię anti-CD19 komórkami CAR-T, udział w badaniu klinicznym, paliatywną radioterapię, najlepsze leczenie wspomagające lub alternatywną terapię II lub kolejnych linii. Spośród alternatywnych terapii II lub kolejnej linii wymieniane są schematy: CEPP, CEOP, DA-EPOCH, GDP, gemcytabina z winorelbina, rytuksymab i tafasitamian w skojarzeniu lenalidomidem. Jako ewentualnie użyteczne opcje wymieniany jest brentuksymab wedotin, bendamustyna z rytuksymabem.

W trzeciej linii leczenia, m.in. u pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T zalecany jest selineksor.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta leczonego od 2016 r. różnymi schematami chemioterapii: R-CHOP, DHAP-R, ICE, BGD, IGEV. Pacjent przeszedł również radioterapię, auto-HSCT oraz allo-SCT, a także został poddany terapii anty-CD19 z zastosowaniem komórek CAR-T. Obecnie pacjent jest w stanie zapowiadającym progresję.

Biorąc pod uwagę powyższy opis można uznać, iż w analizowanym przypadku zastosowano większość terapii zalecanych w polskich, europejskich i amerykańskich wytycznych. U pacjenta nie zastosowano wprawdzie polatuzumabu wedotin. Należy mieć jednak na uwadze, iż produkt ten zalecany jest do stosowania u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (analizowany pacjent przeszedł 2 przeszczepy). U pacjenta nie zastosowano również piksantronu, który jest dostępny w ramach programu lekowego B.93 Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85). Niemniej może być on zastosowany u pacjentów, u których wystąpiła wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny, która nie wystąpiła u analizowanego pacjenta.

U pacjenta nie zastosowano również wszystkich schematów leczenia wymienionych w wytycznych NCCN 2020, które stanowią terapie refundowane, niemniej zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. Lidii Gil, w ramach leczenia *zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych*, a 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.

W wytycznych NCCN 2020 wymieniono również technologie nierefundowane ze środków publicznych w Polsce. Jedną z terapii preferowanych w II linii leczenia jest skojarzenie tafasitamabu z lenalidomidem. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż tafasitamab został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu jedynie przez FDA w czerwcu 2020 r., nie jest on dostępny dla pacjentów w Polsce.

Jako trzecią linię leczenia, również po terapii CAR-T, wytyczne NCCN 2020 wymieniają selineksor, który również nie został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej.

Ograniczeniem do stosowania powyższych terapii jest również fakt, iż u pacjenta istnieje zapowiedź progresji, a więc pembrolizumab miałby być zastosowany w analizowanym wskazaniu w celu powstrzymania rozpoczynającego się nawrotu. Natomiast powyższe technologie stosowane są po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe za technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii przyjęto terapię paliatywną lub najlepsze leczenie wspomagające.

6. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) podano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ i danych pochodzących z Obwieszczenia MZ. W ocenianym wskazaniu nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla leku pembrolizumab.

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1. fiol. 4 ml

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ ^A	██████ (brutto)
według obwieszczenia MZ z 21.10.2020	16 251,42 ^B	130 011,36 (brutto)

^Acena brutto opakowania jednostkowego oszacowana na podstawie kosztu terapii brutto podanego w zleceniu MZ

^Bcena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

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.

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

Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu leczniczego u pacjentów z opornym na leczenie CAR-T DLBCL przeprowadzono ze względu na fakt, iż w chwili obecnej w Agencji w ocenianym wskazaniu analizowany jest produkt Kymriah. W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez terapię CAR-T, stosowanie inhibitorów PD-1 w tej populacji może dotyczyć większej liczby pacjentów.

W oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono opinie eksperckie otrzymane w toku prac nad opracowaniem dotyczącym stosowania terapii CAR-T w postaci produktu Kymriah we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B w ramach procedury RDTL¹. W opiniach wskazano, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do tej terapii wynosi ok. 50 pacjentów rocznie.

W obliczeniach wykorzystano również wyniki badania klinicznego JULIET (abstrakt Schuster 2019), oceniającego efektywność kliniczną produktu Kymriah u pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, w którym raportowano, iż odsetek pacjentów pozostających w remisji w 12 miesiącu od infuzji wynosił 64%. Na tej podstawie założono, że u 36% pacjentów stosujących terapię CAR-T może wystąpić progresja lub stabilizacja choroby. Konserwatywnie przyjęto, że wszystkich tych pacjentów będzie można zakwalifikować do leczenia pembrolizumabem.

Biorąc powyższe pod uwagę, liczebność populacji docelowej uwzględniona w niniejszej analizie wynosi 18 osób rocznie.

Założenia dotyczące dawkowania i danych kosztowych przyjęto analogicznie jak w rozdziale 6.

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

Szczegółowe wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oszacowanie wpływu na budżet finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN] – 18 pacjentów
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1. fiol. 4 ml	
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
Według obwieszczenia MZ (21.10.2020 r.)	2 340 204,48

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

¹Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7, OT.422.114.2019)

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Chong 2017 Chong EA, Melenhorst JJ, Svoboda et al., Phase I/II Study of Pembrolizumab for Progressive Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Directed Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy, December, 2017, <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/4121/72839>
- Chong 2018 Chong EA, Svoboda J, Dwidevedy Nasta S et al. Sequential Anti-CD19 Directed Chimeric Antigen Receptor Modified T-Cell Therapy (CART19) and PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas, November 29, 2018, <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/4198/275591/Sequential-Anti-CD19-Directed-Chimeric-Antigen>
- Kambhampati 2020 Immune-related Adverse Events Associated With Checkpoint Inhibition in the Setting of CAR T Cell Therapy: A Case Series, march 2020, [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(19\)32236-0/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(19)32236-0/fulltext)

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020 Warzocha K. et al., 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020
- ESMO 2015 Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, clinical practice guidelines, Annals of Oncology 26, v116–v125, 2015.
- ESMO 2016 Vitolo U, Seymour J F, Martelli M, et al., Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, clinical practice guidelines, Annals of Oncology 27, v91–v102, 2016.
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), B-Cell Lymphomas, Version 4.2020 – August 13, 2020.

Pozostałe publikacje

- ChPL Szumera-Ciećkiewicz Szumera-Ciećkiewicz A. et al., Najważniejsze zmiany w diagnostyce agresywnych chłoniaków z komórek B według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku, Hematologia 2018; 9, 1: 1–14
- ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (dostęp 2.10.2020 r.)
- Bachy 2015 Bachy E. et al., Treatment Approach to Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Seminars in Hematology, Vol 52, No2, April 2015, pp 107–118, <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.01.001>
- PTOK 2020 Prochorec-Sobieszek M et al., 2.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania przeprowadzonego w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 2.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search: ((((((Diffuse large B-cell lymphoma[MeSH Terms]) OR (Diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (Histiocytic Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Large Cell Lymphoma[Title/Abstract])) OR (DLBCL[Title/Abstract])) OR (Non follicular lymphoma[Title/Abstract])) OR (non Hodgkin lymphoma[Title/Abstract])) AND (((pembrolizumab[Supplementary Concept]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract]))	32
#13	Search: (((pembrolizumab[Supplementary Concept]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract])) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract])	4,553
#12	Search: MK-3475[Title/Abstract]	49
#11	Search: Keytruda[Title/Abstract]	83
#10	Search: pembrolizumab[Title/Abstract]	3,998
#9	Search: pembrolizumab[Supplementary Concept]	1,929
#8	Search: ((((((Diffuse large B-cell lymphoma[MeSH Terms]) OR (Diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract])) OR (Histiocytic Lymphoma*[Title/Abstract])) OR (Diffuse Large Cell Lymphoma[Title/Abstract])) OR (DLBCL[Title/Abstract])) OR (Non follicular lymphoma[Title/Abstract])) OR (non Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]))	36,838
#7	Search: non Hodgkin lymphoma[Title/Abstract]	11,941
#6	Search: Non follicular lymphoma[Title/Abstract]	5
#5	Search: DLBCL[Title/Abstract]	7,315
#4	Search: Diffuse Large Cell Lymphoma[Title/Abstract]	860
#3	Search: Histiocytic Lymphoma*[Title/Abstract]	1,163
#2	Search: Diffuse large B-cell lymphoma[Title/Abstract]	12,787
#1	Search: Diffuse large B-cell lymphoma[MeSH Terms]	19,969