



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:
rak trzustki (ICD-10 C25.9)

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

Nr: OT.422.120.2020

Data ukończenia: 14 października 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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: 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 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

5-FU	fluorouracyl
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRTH	chemioradioterapia
CTH	chemioterapia
dMMR	mechanizmy naprawy niesparowanych zasad (ang. DNA mismatch repair)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
E-AHPBA	European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association
ECOG PS	skala sprawności według ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPC	European Pancreatic Club
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	ultrasonografia endoskopowa (ang. endoscopic ultrasound)
FOLFIRINOX	schemat leczenia: fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (WZW B, ang. hepatitis B virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (WZW C, ang. hepatitis C virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
IAP	International Association of Pancreatology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHBA	International Hepato-Pancreato-Biliary Association
IR	wywiad badacza (ang. investigator review)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LV	leukoworyna, kwas folinowy
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. high microsatellite instability)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NO	nie osiągnięto
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PDAC	gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma)
PFS	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
PPC	Polish Pancreatic Club

PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RTH	radioterapia
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
UEG	United European Gastroenterology
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
WGO	World Gastroenterology Organization
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2. Dodatkowe informacje.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	16
6. Konkurencyjność cenowa	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
8. Piśmiennictwo	20
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.09.2020 r., znak PLD.4530.2729.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.09.2020 r.), 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: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wieloogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nowotwór o bardzo dużej złośliwości, cechujący się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń; tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym 5 lat przeżywa 10–25% chorych.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dra hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw raka trzustki z przerzutami do wątroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, brak łaknienia, biegunkę, osłabienie i wyniszczenie.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono dwa badania: KEYNOTE-028 oraz KEYNOTE-158. W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki. Spośród nich żaden nie osiągnął ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response rate*; choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, u 14 doszło do progresji, dla pozostałych 4 pacjentów nie podano informacji). Mediana przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w tej grupie wyniosła 1,7 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wyniosła 3,9 miesiąca. W badaniu KEYNOTE-158 w grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22): CR zaobserwowano u 1 pacjenta, PR zaobserwowano u 3 pacjentów, ORR wyniósł 18,2% (95%CI: 5,2% – 40,3%), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. – 16,0+ mies.), mediana PFS wyniosła 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. – 3,4 mies.), a mediana OS wyniosła 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. – 9,8 mies.).

Zdarzenia niepożądane w badaniu KEYNOTE-028 wystąpiły u 456 pacjentów (96%). Do tych występujących najczęściej (u ≥10% pacjentów) należały: zmęczenie, nudności, obniżony apetyt, biegunka, zaparcia, anemia, gorączka i wymioty (w stopniu 1.-3.) oraz kaszel i świąd (w stopniu 1.-2.). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) wystąpiły u 311 pacjentów (66%), z czego: u 67 (14%) pacjentów były to TRAEs co najmniej 3. stopnia, u 43 (9%) pacjentów TRAEs uznano za ciężkie, zaś u 17 (4%) z powodu AEs przerwano leczenie. W badaniu KEYNOTE-158 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 151 (64,8%) pacjentów. Ciężkie TRAEs zaobserwowano u 18 (7,7%) pacjentów, natomiast u 22 (9,4%) pacjentów przerwano leczenie z powodu TRAEs. Najczęstszymi TRAEs (dowolnego stopnia) były: zmęczenie (n=34; 14,6%), świąd (n=30; 12,9%), biegunka (n=28; 12,0%) i astenia (n=25; 10,7%). W żadnym z badań nie wyodrębniono wyników dla populacji z rakiem trzustki.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne nie przedstawiają możliwości zastosowania aktywnych opcji terapeutycznych w III. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka trzustki, tj. po chemioterapii.

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████ zł brutto. Koszt ten jest ██████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.09.2020 r., znak PLD.4530.2729.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.09.2020 r.), 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, fiolka, 25 mg/ml we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- leczenie operacyjne (operacja Whipple'a z całkowitą resekcją trzustki i splenektomią);
- leczenie uzupełniające gemcytabiną w monoterapii, następnie z powodu rozsiewu do płuc zastosowano leczenie schematem gemcytabina + nab-paklitaxel;
- od 10.2019 r. z powodu przerzutów do wątroby stosowane jest leczenie FOLFIRINOX (schemat leczenia: fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna);
- po wykonaniu badań genetycznych (szeroki profil: PD-L1+, niestabilność mikrosatelitarna, BRCA-) dołączono pembrolizumab co 21 dni – w dwóch kolejnych ocenach obrazowych po włączeniu pembrolizumabu prawie całkowita remisja zmian przerzutowych w wątrobie, zmniejszenie i stabilizacja zmian w płucach;

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

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wielogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. Oceniane wskazanie dotyczy raka trzustki z rozsiewem do wątroby określonym kodem ICD-10: C25.9, tj. nowotwór złośliwy trzustki z umiejscowieniem nieokreślonym.

Gruczolakorak trzustki (łac. adenocarcinoma pancreatis) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnętrznydzielnicy trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu. Gruczolakoraki trzustki stanowią ponad 90% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

W praktyce klinicznej stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III), rozsiewu (stopień IV).

[Źródło: Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza]

Epidemiologia

W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

[Źródło: Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza]

Rokowanie

Nowotwór o bardzo dużej złośliwości, cechujący się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń; tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym 5 lat przeżywa 10–25% chorych.

[Źródło: Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska prof. dra hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Onivyde OT.422.15.2018¹, skutkiem następstw raka trzustki z przerzutami do wątroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, brak łaknienia, biegunkę, osłabienie i wyniszczenie [Źródło: Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza].

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Keytruda]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 25 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Rak trzustki (ICD-10 C25.9)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czerniak ▪ Niedrobnokomórkowy rak płuca ▪ Klasyczny chłoniak Hodgkina ▪ Rak urotelialny ▪ Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi ▪ Rak nerkowokomórkowy <p>Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	200 mg co 21 dni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

¹ AOTMiT. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.15.2018 Data ukończenia: 15 maja 2018 r. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5502-zlecenie-76-2018> (data dostępu: 7.10.2020 r.)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących pembrolizumabu w leczeniu przerzutowego raka trzustki wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.10.2020 r.. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem trzustki z przerzutami do płuc i wątroby, po dwóch wcześniejszych liniach leczenia	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	pembrolizumab	niezgodna z tą 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, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- KEYNOTE-028: nierandomizowane badanie fazy Ib, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z lokalnie zaawansowanymi i/lub rozszanymi nowotworami litymi, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze terapie lub u których nie można było zastosować innego leczenia. Łącznie w badaniu uwzględniono 20 typów nowotworów (w tym gruczolakorak trzustki). Do badania zakwalifikowano 477 pacjentów, z czego 475 otrzymało co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, a u 471 guzy były mierzalne². Do dnia zaprzestania zbierania danych, 28 (5,9%) z 475 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, ukończyło 2-letnie leczenie określone w protokole. Trzech pacjentów (0,6%) kontynuowało leczenie, a 444 (93,5%) przerwało leczenie z powodu postępującej choroby (63%), decyzji lekarza (17%), zdarzeń niepożądanych (7%) lub wycofania się pacjenta (6%). Mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres od 18 do 87 lat), 59% stanowiły kobiety, a 64% miało stan sprawności 1 wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Chorobę w stadium M1 miało 72%, a 62% otrzymało wcześniej dwie lub więcej terapii z powodu choroby nawrotowej lub przerzutowej.
- KEYNOTE-158: nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy II, do którego włączono pacjentów z jednym z następujących typów nowotworów: rak odbytu (kohorta A); gruczolakoraka dróg żółciowych (z wyjątkiem brodawki raków Vatera; kohorta B); dobrze i średnio zróżnicowane guzy

² „Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm.” Płużański A. *Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORY* Journal of Oncology, 2014, volume 64, number 4, 331–335, DOI: 10.5603/NJO.2014.0055

neuroendokrynne płuca, wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego, odbytnicy lub trzustki (kohorta C); rak endometrium (z wyjątkiem mięsaków i guzów mezenchymalnych; kohorta D); rak płaskonabłonkowy szyjki macicy (kohorta E); rak sromu (kohorta F); drobnokomórkowy rak płuca (kohorta G); międzybłonniak (kohorta H); rak brodawkowy lub pęcherzykowy tarczycy (kohorta I); rak ślinianek (z wyłączeniem mięsaków i guzów mezenchymalnych; kohorta J); lub jakiegokolwiek inny zaawansowany guz lity (z wyjątkiem raka jelita grubego), który ma zaburzone mechanizmy naprawy niesparowanych zasad (ang. *DNA mismatch repair*, dMMR) i/lub wysoką niestabilność mikrosatelitarną (ang. *high microsatellite instability*, MSI-H) (kohorta K). Przedstawione wyniki dotyczą pacjentów z rakiem MSI-H/ dMMR, którzy zostali włączeni do badania KEYNOTE-158 ze wszystkich kohort, w tym kohorty K. Mediana wieku wynosiła 60 lat (od 20 do 87 lat), większość badanych stanowiły kobiety (137/233, 58.8%), a większość pacjentów przyjmowała wcześniej 2 lub więcej terapii. Łącznie w badaniu znalazło się 27 typów nowotworów, do najczęściej występujących zaliczają się nowotwory: endometrium, żołądka, dróg żółciowych, trzustki, jelita cienkiego oraz jajnika.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>KEYNOTE-028 (Ott 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme, część Merck & Co., Inc. (Kenilworth, NJ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane badanie wielokohortowe, wielośrodkowe; - badanie fazy Ib; - interwencja: pembrolizumab 10 mg/kg co 2 tygodnie; - okres obserwacji: 2 lata lub do: progresji choroby, pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta; - pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek objektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) na podstawie wywiadu badacza (IR) (definiowany jako całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) oceniona wg RECIST v1.1); - drugorzędowe punkty końcowe: bezpieczeństwo, przeżycia wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS); - wybrane dodatkowe punkty końcowe: aktywność antynowotworowa, relacja między aktywnością antynowotworową a biomarkerami 	<p><u>Liczba pacjentów</u> 475 (w tym 24 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; nieresekcyjny/zaawansowany nowotwór (guz) (ocena wg RECIST v1.1-IR); ECOG PS 0-1; PD-L1+</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> przeciwnowotworowa terapia przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; chemioterapia, terapia celowana małymi cząsteczkami lub radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; potwierdzone przerzuty do OUN; rozpoznanie niedoboru odporności, choroby autoimmunologicznej, choroby śródmiąższowej płuc lub czynnej infekcji wymagającej leczenia ogólnoustrojowego</p>
<p>KEYNOTE-158 (Marabelle 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme, część Merck & Co., Inc. (Kenilworth, NJ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie wielokohortowe; - badanie fazy II; - interwencja: pembrolizumab dożylnie 200 mg co 3 tygodnie, 35 cykli; - okres obserwacji: około 2 lata lub do: progresji choroby, pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności, choroby współistniejącej uniemożliwiającej dołączenie innej terapii, decyzji badacza lub pacjenta (pacjenci, którzy uzyskali pełną odpowiedź, mogli przerwać badane leczenie po otrzymaniu co najmniej ośmiu podań pembrolizumabu; pacjenci, u których potwierdzono progresję choroby, ale odnieśli korzyści kliniczne bez dodatkowego zwiększenia masy guza w momencie włączenia do badania, mogli kontynuować terapię pembrolizumabem) - pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR (definiowany jako proporcja pacjentów z potwierdzoną CR lub PR wg RECIST v1.1 poprzez niezależną centralną ocenę radiologiczną) 	<p><u>Liczba pacjentów</u> 233 (w tym 22 pacjentów z rakiem trzustki*)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat; pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie nieresekcyjnym/zaawansowanym/ przerzutującym nieuleczalnym nowotworem litym (z wyłączeniem raka jelita grubego), z progresją lub nietolerancją wcześniejszych standardowych terapii; pacjenci mieli chorobę mierzalną³ zgodnie z RECIST v1.1 (oceniano w niezależnej centralnej ocenie radiologicznej); zachowana czynność narządów (ocena laboratoryjna); ECOG PS 0-1</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> przeciwnowotworowa terapia przeciwciałami monoklonalnymi lub innym lekiem eksperymentalnym w ciągu ≤ 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; chemioterapia, terapia celowana małymi cząsteczkami lub radioterapia w ciągu ≤ 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; niedobór odporności; stosowanie systemowo sterydów ≤ 7 dni przed rozpoczęciem badania; aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca</p>

³ „Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, aby uznać zmianę za mierzalną, jej najdłuższy wymiar mierzony na podstawie badania komputerową tomografią (KT) musi przekraczać 10 mm.” Płuzański A. *Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORY* Journal of Oncology, 2014, volume 64, number 4, 331–335, DOI: 10.5603/NJO.2014.0055

Badanie	Metodyka	Populacja
	<ul style="list-style-type: none"> drugorzędowe punkty końcowe: czas trwania odpowiedzi (definiowany jako czas od pierwszego udokumentowanego dowodu na progresję lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze); PFS (definiowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki do pierwszego udokumentowanego dowodu na progresję wg RECIST v1.1 poprzez niezależną centralną ocenę radiologiczną lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze); OS (definiowany jako czas od przyjęcia pierwszej dawki do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny); bezpieczeństwo; tolerancja 	leczenia systemowego ≤ 2 lata przed rozpoczęciem badania, z wyłączeniem terapii zastępczej (np. tyroksyna, insulina, fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy/ przysadki); aktywne przerzuty do OUN (uprzednio leczone przerzuty do mózgu były dozwolone, jeśli były stabilne); lub rakowe zapalenie opon mózgowych (wykluczone niezależnie od stabilności klinicznej); czynne niezakaźne zapalenie płuc lub aktywna infekcja wymagająca leczenia układowego; wcześniejsza terapia anty-PD-1, -PD-L1 lub -PD-L2; zakażenie HIV; czynne zakażenie HBV lub HCV; żywa szczepionka ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania.

* niezależnie od typu nowotworu

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); **ECOG PS** – skala sprawności według ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*); **HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B (WZW B, ang. *Hepatitis B virus*); **HCV** – wirus zapalenia wątroby typu C (WZW C, ang. *Hepatitis C virus*); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); **IR** – wywiad badacza (ang. *investigator review*); **ORR** – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*); **OS** – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PFS** – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*); **PR** – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); **RECIST v1.1** – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*

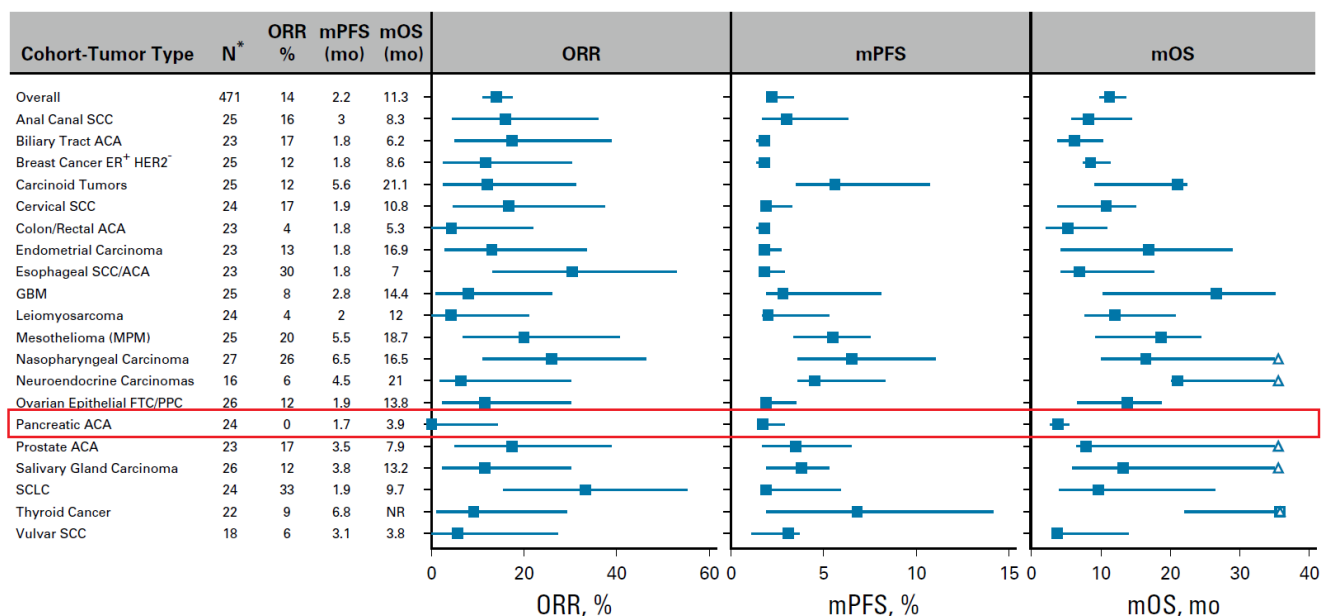
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność

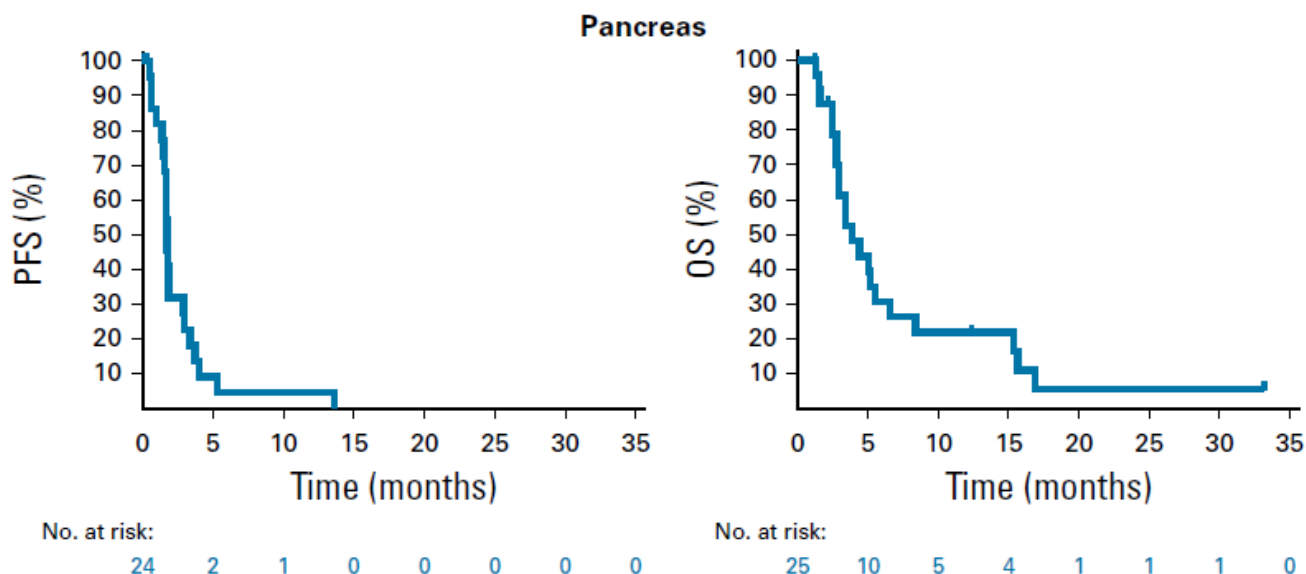
KEYNOTE-028

W publikacji Ott 2018 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki. Spośród nich żaden nie osiągnął ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response rate*; choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, u 14 doszło do progresji, dla pozostałych 4 pacjentów nie podano informacji). Mediana przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w tej grupie wyniosła 1,7 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wyniosła 3,9 miesiąca (wykres 1). Ze względu na to, że żaden z pacjentów cierpiących na gruczolakoraka trzustki nie osiągnął ORR, ta populacja nie została włączona do analizy dodatkowych punktów końcowych.

Wykres 1. ORR, mPFS i mOS dla badanej populacji i kohort (wyniki na podstawie RECIST v1.1-IR) (źródło: Ott 2018)



Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS w kohorcie pacjentów z gruczolakorakiem rakiem trzustki (źródło: Ott 2018)



KEYNOTE-158

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, odpowiedź całkowitą (CR) zgodną z kryteriami RECIST v.1.1 zaobserwowano u 23 (9,9%) pacjentów, natomiast odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano u 57 (24,5%) pacjentów (na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 34,3% (95% CI: 28,3% - 40,8%). Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,1 mies. (zakres: 1,3 mies. – 10,6 mies.), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. – 31,3+ mies.; „+” oznacza brak progresji choroby w momencie ostatniej oceny odpowiedzi) do czasu wykonania analizy statystycznej.

Do progresji choroby (wg RECIST v.1.1, ocena centralna) doszło u 160 (68,7%) pacjentów, mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 2,4 mies. – 4,9 mies.), natomiast estymowany 12-miesięczny PFS i 24-miesięczny PFS wyniosły kolejno 33,9% i 29,3%. W momencie wykonania analizy statystycznej odnotowano 113 (48,5%) zgonów, mediana OS wyniosła 23,5 mies. (95% CI: 13,5 mies. – nie osiągnięto), natomiast estymowany 12-miesięczny OS i 24-miesięczny OS wyniosły kolejno 60,7% i 48,9%.

W grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22): CR zaobserwowano u 1 pacjenta, PR zaobserwowano u 3 pacjentów, ORR wyniósł 18,2% (95%CI: 5,2% – 40,3%), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. – 16,0+ mies.), mediana PFS wyniosła 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. – 3,4 mies.), a mediana OS wyniosła 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. – 9,8 mies.).

Tabela 4. Wyniki skuteczności badania KEYNOTE-158

Pacjenci	N	CR (n)	PR (n)	ORR (95% CI) [%]	Me PFS (95% CI) [mies.]	Me OS (95% CI) [mies.]	Me DOR (zakres) [mies.]
Ogółem	233	23	57	34,3 (28,3 – 40,8)	4,1 (2,4 – 4,9)	23,5 (13,5 – NO)	NO (2,9 – 31,3+)
Rak trzustki	22	1	3	18,2 (5,2 – 40,3)	2,1 (1,9 – 3,4)	4,0 (2,1 – 9,8)	13,4 (8,1 – 16,0+)

„+” – brak progresji choroby w momencie ostatniej oceny odpowiedzi; **CR** – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); **DOR** – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); **NO** – nie osiągnięto; **ORR** – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); **OS** – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); **PFS** – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*); **PR** – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)

Bezpieczeństwo

KEYNOTE-028

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) wystąpiły u 456 pacjentów (96%). Do tych występujących najczęściej (u $\geq 10\%$ pacjentów) należały: zmęczenie, nudności, obniżony apetyt, biegunka, zaparcia, anemia, gorączka i wymioty (w stopniu 1.-3.) oraz kaszel i świąd (w stopniu 1.-2.). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) wystąpiły u 311 pacjentów (66%), z czego: u 67 (14%) pacjentów były to TRAEs co najmniej 3. stopnia, u 43 (9%) pacjentów TRAEs uznano za ciężkie, zaś u 17 (4%) z powodu AEs przerwano leczenie. Do najczęściej (u $\geq 10\%$ pacjentów) występujących AEs związanych z leczeniem należały w stopniu 1.-3.: zmęczenie (n = 76; 24%), biegunka (n = 55; 18%), świąd (n = 49; 16%), nudności (n = 44; 14%), wysypka (n = 38; 12%), ból stawów (n = 33; 11%), oraz astenia i niedoczynność tarczycy (n = 32; 10%). Do związanych z leczeniem AEs stopnia 4. należały: zwiększenie stężenia bilirubiny, fosfokinazy kreatynowej i lipazy we krwi, zapalenie wątroby, wstrząs septyczny i cukrzyca typu 2. (każde obserwowane u jednego pacjenta, $<1\%$). Zdarzenia stopnia 5. to zapalenie okrężnicy, śródmiąższowa choroba płuc, niedokrwienie jelit i posocznica (każde występujące u jednego pacjenta, $<1\%$). Trzy zgony ($<1\%$) przypisane śródmiąższowej chorobie płuc, posocznicy oraz niedokrwieniu jelit i zapaleniu okrężnicy u jednego pacjenta uznano za związane z leczeniem.

Nie wyodrębniono wyników dla populacji z gruczolakorakiem trzustki.

KEYNOTE-158

TRAEs wystąpiły u 151 (64,8%) pacjentów. Ciężkie TRAEs zaobserwowano u 18 (7,7%) pacjentów, natomiast u 22 (9,4%) pacjentów przerwano leczenie z powodu TRAEs. Najczęstszymi TRAEs (dowolnego stopnia) były: zmęczenie (n=34; 14,6%), świąd (n=30; 12,9%), biegunka (n=28; 12,0%) i astenia (n=25; 10,7%).

TRAEs stopnia 3. do 5. wystąpiły u 34 (14,6%) pacjentów. Najczęstszymi TRAEs stopnia 3. były: wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (n=4; 1,7%) i zapalenie płuc (n=3; 1,3%). TRAEs stopnia 4. zaobserwowano u 3 (1,3%) pacjentów: u jednego pacjenta z rakiem żołądka wystąpił zespół Guillain-Barre, u jednego pacjenta wzrosła aktywność ALT, u jednego pacjenta spadł poziom neutrofilii i wystąpiło zapalenie jelit. TRAE stopnia 5. wystąpiło u jednego pacjenta w postaci zapalenia płuc.

Nie wyodrębniono wyników dla populacji z rakiem trzustki.

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.

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 07.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Odnalezione wytyczne ograniczono do tych opublikowanych po roku 2015, jako najbardziej aktualnych. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/>
 - European Pancreatic Club (EPC), <https://www.europeanpancreaticclub.org/>
 - United European Gastroenterology (UEG), <https://ueg.eu/>
- światowe:
 - International Association of Pancreatology (IAP), <https://internationalpancreatology.org/>
 - European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA), <https://eahpba.org/>
 - International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHBA), <https://www.ihpba.org/>
 - World Gastroenterology Organization (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PPC 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia gruczolakoraka przewodowego trzustki (ang. <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i>, PDAC)</p> <p><u>Postępowanie w chorobie zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wykrycia miejscowego nawrotu zaleca się CTH, CRTH lub ich kombinację. Jeśli po resekcji trzustki dochodzi do uogólnionego nawrotu zaleca się CTH. [I, B] • W rozsiały PDAC leczeniem z wyboru, poza leczeniem objawowym, jest CTH. [I, A] <ul style="list-style-type: none"> ○ Stan pacjenta jest czynnikiem determinującym wybór terapii. Leczenie ma na celu przede wszystkim przedłużenie życia pacjenta i złagodzenie objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. ○ I linia: monoterapia: gemcytabina/kapecytabina/5-FU; FOLFIRINOX; gemcytabina + cytostatyki/leki celowane (nab-paklitaksel, erlotynib, kapecytabina, cisplatyna); ○ II linia: kapecytabina/5-FU (po gemcytabinie w I linii); gemcytabina (po kapecytabinie/5-FU/terapii podtrzymującej w I linii); nanoliposomalny irynotekan + 5-FU i LV (po gemcytabinie z nab-paklitaksel w I linii) • U większości pacjentów z zaawansowanym PDAC obserwuje się ból, a leczenie przeciwbólowe należy prowadzić według drabiny analgetycznej. [I, B] • Neuroliza splotu trzewnego pod kontrolą EUS jest umiarkowanie skuteczna w łagodzeniu bólu trzustki. Niemniej jednak należy to wziąć pod uwagę u pacjentów ze słabą tolerancją na opioidy lub ograniczoną odpowiedzią na farmakoterapię. [I, C] <p>W literaturze nie opisano dotychczas żadnej terapii zalecanej do stosowania w trzeciej linii leczenia.</p> <p><u>Poziom akceptacji:</u></p> <p>I – całkowita akceptacja II – akceptacja z drobnymi zastrzeżeniami III – akceptacja z poważnymi zastrzeżeniami IV – odrzucenie z drobnymi zastrzeżeniami V – całkowite odrzucenie</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>A – wysoki (meta-analizy, randomizowane badania kliniczne)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>B – średni (próby kliniczne, badania obserwacyjne)</i> <i>C – niski (opinie ekspertów)</i></p>
<p>ESMO 2015 aktualizacje: 2017, 2019 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia gruczolakoraka przewodowego trzustki (PDAC) <u>Leczenie choroby zaawansowanej/przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie paliatywne/wspomagające: przed zastosowaniem CTH należy sprawdzić czy pacjent nie wymaga interwencji w celu złagodzenia niedrożności dróg żółciowych (endoskopowe założenie metalowego stentu żółciowego [II, B]) i/lub dwunastnicy (endoskopowe umieszczenie rozszerzalnego metalowego stentu [IV, B]), niedożywienia i bólu (leczenie pod kontrolą specjalisty leczenia bólu według rekomendacji leczenia bólu; możliwe stosowanie RTH w celu opanowania bólu trzewnego wywołanego pierwotnym guzem trzustki; endoskopowa (EUS) blokada splotu trzewnego może prowadzić do uśmierzenia bólu i często do zmniejszenia całkowitej ilości leków ogólnoustrojowych i ich skutków ubocznych [II, B]). • Leczenie onkologiczne <ul style="list-style-type: none"> ○ I linii: monoterapia: gemcytabina [II, A]; gemcytabina z irynotekaniem/ 5-FU/ cisplatyną/ oksaliplatyną/ kapecytabią [I, C]; kapecytabia + cisplatyna; FOLFIRINOX [I, A]; gemcytabina + nab-paklitaksel [I, A] ○ Leczenie powinno być dobrane zgodnie ze stanem pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z ECOG PS 3/4 – jedynie leczenie objawowe; - u wybranych pacjentów z ECOG PS 2 można rozważyć gemcytabinę + nab-paklitaksel [II, B]; - pacjenci z ECOG PS 2 i/lub poziomem bilirubiny > 1,5x ULN można rozważyć monoterapię gemcytabiną [I, A]; - pacjenci z ECOG PS 0/1 i poziomem bilirubiny < 1,5x ULN można rozważyć FOLFIRINOX lub gemcytabinę + nab-paklitaksel [I, A] ○ Leczenie drugiej linii należy rozważyć pod kątem korzyści i ryzyka dla pacjenta. ○ II linii: nanoliposomalny irynotekan + 5-FU i LV [II, B] <p>Nie opisano żadnej terapii zalecanej do stosowania w trzeciej linii leczenia.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p>

5-FU – fluorouracyl; **CRTH** – chemioradioterapia; **CTH** – chemioterapia; **ECOG PS** – skala sprawności według ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*); **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **EUS** – ultrasonografia endoskopowa (ang. *endoscopic ultrasound*); **FOLFIRINOX** – schemat leczenia: fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna; **LV** – leukoworyna, kwas folinowy; **PDAC** – gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*); **PPC** – Polish Pancreatic Club; **RTH** – radioterapia

Odnalezione wytyczne kliniczne nie przedstawiają możliwości zastosowania aktywnych opcji terapeutycznych w III. i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka trzustki, tj. po chemioterapii.

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

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

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.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z 24.08.2020	16 251,42 ^B	162 514,20 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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

Badania pierwotne i wtórne

- Marabelle 2019 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550.
- Ott 2018 Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):318-327. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2276. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30557521.

Rekomendacje kliniczne

- PPC 2019 Winter K, Talar-Wojnarowska R, Dąbrowski A, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):1-18. doi:10.5114/pg.2019.83422
- ESMO 2015 Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26314780.
- ESMO 2015 – aktualizacja 2017 eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations, Published: 20 June 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations2> (data dostępu 8.10.2020)
- ESMO 2015 – aktualizacja 2019 eUpdate – Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations, Published: 15 March 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations> (data dostępu 8.10.2020)

Pozostałe publikacje

- ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 24.08.2020)
- Raport nr OT.422.15.2018 Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 76/2018) <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5502-zlecenie-76-2018>
- Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr BIP 215/2020) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6971-215-2020-zlc>
- Płużański 2014 Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1 NOWOTWORY *Journal of Oncology*, 2014, volume 64, number 4, 331–335, DOI: 10.5603/NJO.2014.0055

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
34	((((((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplas*[MeSH Terms])) OR (tumor[MeSH Terms]) OR (tumour[MeSH Terms]) OR (malignan*[MeSH Terms]) OR (carcinom*[MeSH Terms]) OR (cancer[Title/Abstract]) OR (neoplas*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (tumour*[Title/Abstract]) OR (malignan*[Title/Abstract]) OR (carcinom*[Title/Abstract]) AND ((pancreas[Title/Abstract] OR (pancreas[MeSH Terms]))) OR (((cancer of pancreas[MeSH Terms] OR (cancer of the pancreas[MeSH Terms]) OR (cancer, pancreas[MeSH Terms]) OR (pancreatic cancer*[MeSH Terms]) OR (Pancreatic cancer*[Title/Abstract])) AND (((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR (SCH-900475[Title/Abstract]) OR (Keytruda[Title/Abstract]) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (lambrolizumab[Title/Abstract]))	41
33	((((pembrolizumab[Title/Abstract] OR (SCH-900475[Title/Abstract]) OR (Keytruda[Title/Abstract]) OR (MK-3475[Title/Abstract]) OR (lambrolizumab[Title/Abstract]))	3 947
31	lambrolizumab[Title/Abstract]	23
30	MK-3475[Title/Abstract]	49
29	Keytruda[Title/Abstract]	82
28	SCH-900475[Title/Abstract]	2
27	pembrolizumab[Title/Abstract]	3 911
26	((((((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplas*[MeSH Terms])) OR (tumor[MeSH Terms]) OR (tumour[MeSH Terms]) OR (malignan*[MeSH Terms]) OR (carcinom*[MeSH Terms]) OR (cancer[Title/Abstract]) OR (neoplas*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (tumour*[Title/Abstract]) OR (malignan*[Title/Abstract]) OR (carcinom*[Title/Abstract]) AND ((pancreas[Title/Abstract] OR (pancreas[MeSH Terms]))) OR (((cancer of pancreas[MeSH Terms] OR (cancer of the pancreas[MeSH Terms]) OR (cancer, pancreas[MeSH Terms]) OR (pancreatic cancer*[MeSH Terms]) OR (Pancreatic cancer*[Title/Abstract]))	114 589
25	((((cancer of pancreas[MeSH Terms] OR (cancer of the pancreas[MeSH Terms]) OR (cancer, pancreas[MeSH Terms]) OR (pancreatic cancer*[MeSH Terms]) OR (Pancreatic cancer*[Title/Abstract]))	89 097
24	((((((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplas*[MeSH Terms])) OR (tumor[MeSH Terms]) OR (tumour[MeSH Terms]) OR (malignan*[MeSH Terms]) OR (carcinom*[MeSH Terms]) OR (cancer[Title/Abstract]) OR (neoplas*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (tumour*[Title/Abstract]) OR (malignan*[Title/Abstract]) OR (carcinom*[Title/Abstract]) AND ((pancreas[Title/Abstract] OR (pancreas[MeSH Terms]))	56 944
21	(pancreas[Title/Abstract] OR (pancreas[MeSH Terms])	185 06
20	Pancreatic cancer*[Title/Abstract]	40 815
19	pancreatic cancer*[MeSH Terms]	627
18	cancer, pancreas[MeSH Terms]	76 643
17	cancer of the pancreas[MeSH Terms]	76 643
16	cancer of pancreas[MeSH Terms]	76 643
15	pancreas[MeSH Terms]	126 315
14	pancreas[Title/Abstract]	103 957
13	((((((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplas*[MeSH Terms])) OR (tumor[MeSH Terms]) OR (tumour[MeSH Terms]) OR (malignan*[MeSH Terms]) OR (carcinom*[MeSH Terms]) OR (cancer[Title/Abstract]) OR (neoplas*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (tumour*[Title/Abstract]) OR (malignan*[Title/Abstract]) OR (carcinom*[Title/Abstract])	4 523 659
12	carcinom*[Title/Abstract]	676 021
11	malignan*[Title/Abstract]	582 798
10	tumour*[Title/Abstract]	274 363
9	tumor*[Title/Abstract]	1 477 990
8	neoplas*[Title/Abstract]	403 214
7	cancer[Title/Abstract]	1 752 796
6	carcinom*[MeSH Terms]	705 151

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
5	malignan*[MeSH Terms]	6 358
4	tumour[MeSH Terms]	3 368 850
3	tumor[MeSH Terms]	3 368 850
2	neoplas*[MeSH Terms]	3 577 684
1	cancer[MeSH Terms]	3 368 850