



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Keytruda (pembrolizumab)

we wskazaniu:

rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia
(ICD-10: C34.9)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.96.2019

Data ukończenia: 31 października 2019 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sharp & Dohme B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sharp & Dohme B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUP	Rak o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ang. Cancer of unknown primary)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICIs	inhibitory punktów kontrolnych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
UE	Unia Europejska

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	14
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.3. Wyniki analizy.....	15
6.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	16
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
8. Konkurencyjność cenowa	18
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	20
11. Piśmiennictwo	22
12. Załączniki.....	23
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23
12.2. Diagram selekcji badań	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

25.10.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.5864.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 25 mg/ml

- Wnioskowane wskazanie:

rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9)

Typ zlecenia:

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

Wartość brutto¹ wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (8 fiolek á 25 mg/ml)

¹ w zleceniu MZ koszt wnioskowanej terapii podano jako wartość netto, jednakże wynikająca z niego cena za 1 opakowanie leku Keytruda pozwala przypuszczać, iż jest to koszt brutto.

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.5864.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie obejmowało: chemioterapię BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna), chemioterapię FOLFIRI (irynotekan, folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy, fluorouracyl) oraz radioterapię na obszar zmian meta w kościach. Dodatkowo wskazano występujące u pacjenta fenotypy komórek raka: CK7 (+), TTF1 (-), p40 (-), Mucykarmin (+), SALL4 (-), CD30 (-), CD117 (-), Oct 3/4 (-), PD-L1 (+) w blisko 100% komórek raka.

Biorąc pod uwagę przedstawiony w zleceniu kod ICD-10: C34.9 – nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone, Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o doprecyzowanie wskazania. W dniu 29.10.2019, znak pisma PLD.46434.5864.20193.AK, Minister Zdrowia przekazał Agencji dodatkowe informacje, zgodnie z którymi przebieg kliniczny choroby wskazuje na możliwy punkt wyjścia z płuca. W związku z powyższym niniejsze opracowanie zostało przygotowane dla wskazania: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca.

Produkt Keytruda jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, aczkolwiek pacjent z analizowanym wskazaniem nie spełnia kryteriów kwalifikacji.

Problem zdrowotny

Nowotwór o nieznanym punkcie wyjścia to choroba nowotworowa potwierdzona cytologicznie lub histopatologicznie o co najmniej jednej zmianie przerzutowej (częściej liczne zmiany przerzutowe), której punktu wyjścia nie udaje się ustalić pomimo badania fizykalnego i rutynowych badań obrazowych. Histopatologicznie różni się m.in. raka gruczołowego G1-G2 (50%), raka gruczołowego G3 (35%), raka płaskonabłonkowego (10%). W przypadku nowotworu złośliwego oskrzela i płuca z umiejscowieniem nieokreślonym (ICD-10: C34.9) najczęściej występują raki niedrobnokomórkowe (80-85%), w tym raki gruczołowe. W Polsce nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym stanowią 3% nowotworów złośliwych, natomiast rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Ze względu na nieznaną punktu wyjścia objawy uzależnione są od lokalizacji i wielkości ognisk przerzutowych. Mogą to być: ból o różnym umiejscowieniu (60%), guz wątroby i inne objawy brzuszne (40%), powiększenie węzłów chłonnych (20%), objawy płucne (15%), bóle kostne i/lub złamania patologiczne (15%), utrata masy ciała (5%), objawy ze strony centralnego układu nerwowego (5%), zmiany skórne (2%). Najczęstsze lokalizacje przerzutów dla nowotworu o nieznanym ognisku pierwotnym to węzły chłonne, płuca, kości, wątroba, opłucna, mózg. Leczenie większości chorych na nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym ma na ogół założenie paliatywne (choroba rozsiana). Prowadzenie szczegółowej diagnostyki ma uzasadnienie u chorych charakteryzujących się dobrym rokowaniem, którzy osiągną korzyść z leczenia (około 20% chorych). W gruczołakorakach płuca leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.

Technologie alternatywne

Według wytycznych PTOK 2014, ESMO 2015 i NCCN 1.2020 w przypadku leczenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP), znaczenie terapeutyczne i prognostyczne ma określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla komórek guza. Dla wskazania, którego dotyczy wniosek RDTL, tj. rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca, wytyczne dotyczące CUP zalecają ścieżkę postępowania opartą na wytycznych odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2014 „W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie”. W przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL, wykazano ekspresję PD-L1 (+) w blisko 100% komórek raka. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). W przypadku leczenia nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym

wydaje się jednak, że spośród inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) pod uwagę brany jest głównie pembrolizumab i niwolumab (Haratani 2019).

Zgodnie z powyższym zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu jest niwolumab. Należy zwrócić uwagę, że dla obu leków wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu, stosowanego u pacjentów z rakiem gruczołowym, w związku z tym zdecydowano się przedstawić opis przypadku dotyczący nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z innym typem histologicznym (nisko zróżnicowany rak płaskonabłonkowy) - Haratani 2019.

U pacjentki, której opis przypadku przedstawiono w publikacji Gröschel 2016, po 2 m-cach leczenia pembrolizumabem wykazano regresję guza i poprawę stanu klinicznego pacjentki. Po 6 m-cach wyniki PET wskazywały na niemal całkowitą remisję. Pacjentka pozostawała w niemal całkowitej remisji i wolna od objawów klinicznych choroby w 14 m-cu od rozpoczęcia stosowania pembrolizumabu.

U pacjentki, której opis przypadku przedstawiono w publikacji Haratani 2019, w wyniku leczenia niwolumabem nastąpiła regresja guza i długotrwała kontrola choroby. Pacjentka pozostawała bez objawów progresji choroby w 7 m-cu leczenia niwolumabem.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących stosowania pembrolizumabu w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Trwające obecnie próby kliniczne są w fazie rekrutacji. Odnaleziony opis przypadku Gröschel 2016 dotyczący zastosowania pembrolizumabu u pacjentki z rakiem gruczołowym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, sugeruje że stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z nadekspresją PD-L1 może się wiązać z korzyściami klinicznymi dla pacjenta, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach.

Bezpieczeństwo

Według publikacji Gröschel 2016 u pacjentki z rakiem gruczołowym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym leczenie pembrolizumabem było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. W opisie przypadku dotyczącym leczenia niwolumabem przedstawionym w publikacji Haratani 2019 nie odniesiono się do bezpieczeństwa terapii.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda (8 fiolek leku, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi: ██████████ zł brutto². Koszt ten jest ██████████ na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL (55 445,85 zł). Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest niwolumab. Koszt dla NFZ 3-miesięcznej terapii tym lekiem lekiem (oszacowanej analogicznie do wniosku dla rzeczywistego czasu leczenia wynoszącego 12 tygodni) przy założeniu dawkowania zgodnym z ChPL wynosi: 96 599,52 zł (Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2019 r.) lub 57 959,64 zł (komunikat DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.).

² w zleceniu MZ koszt wnioskowanej terapii podano jako wartość netto, jednakże wynikająca z niego cena za 1 opakowanie leku Keytruda pozwala przypuszczać, iż jest to koszt brutto.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.5864.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 25.10.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

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

we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9). W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie obejmowało: chemioterapię BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna), chemioterapię FOLFIRI (irynotekan, folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy, fluorouracyl) oraz radioterapię na obszar zmian meta w kościach. Dodatkowo wskazano występujące u pacjenta fenotypy komórek raka: CK7 (+), TTF1 (-), p40 (-), Mucykarmin (+), SALL4 (-), CD30 (-), CD117 (-), Oct 3/4 (-), PD-L1 (+) w blisko 100% komórek raka. Biorąc pod uwagę przedstawiony w zleceniu kod ICD-10: C34.9 – nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone, Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o doprecyzowanie wskazania. W dniu 29.10.2019, znak pisma PLD.46434.5864.20193.AK, Minister Zdrowia przekazał Agencji dodatkowe informacje dotyczące stanu klinicznego pacjenta. W piśmie wskazano, że przebieg kliniczny choroby wskazuje na możliwy punkt wyjścia z płuca, natomiast w badaniach diagnostycznych u pacjenta leczonego z powodu powyższego typu nowotworu stwierdzono: zmianę węzłowo-guzowatą w obrębie śródpiersia, otaczającą łuk aorty, tchawicę oraz oskrzela główne, zmiany przerzutowe w obrębie płuc i kości, ze złamaniem patologicznym kości udowej oraz zmianami meta w kościach miednicy. Analizując przedstawione wyniki dla oznaczonych fenotypów raka, można stwierdzić, że uzyskany dodatni wynik barwienia mucykarminą potwierdza występowanie raka gruczolowego w płucach. Również pozytywny wynik CK7 wskazuje na występowanie gruczolakoraka. Inny fenotyp oznaczany w celu potwierdzenia nowotworu płuc to TTF1, który w analizowanym uzyskał wartość ujemną. Należy mieć jednak na uwadze, że ujemny wynik nie potwierdza tego typu nowotworu, ale także go nie wyklucza (Groschel 2016). Dodatkowo wskaźnik ten jest wysoce specyficzny dla gruczolaka pierwotnego z płuc, ale jednocześnie wyklucza jego przerzutowy charakter. Parametry z wynikiem ujemnym wykluczyły m.in. raka płaskonabłonkowego (p40), chłoniaka Hodgkina (CD30) czy też nowotwór przewodu pokarmowego (CD117).

W związku z powyższym zdecydowano, że niniejsze opracowanie zostanie przygotowane dla wskazania: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., produkt leczniczy Keytruda jest refundowany w ramach programów lekowych B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. W analizowanym wskazaniu nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie występowania niedrobnokomórkowego raka płuca, a także nie wskazano na występowanie czerniaka skóry lub błon śluzowych. W związku z powyższym pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wymienionych programów lekowych.

Produkt leczniczy Keytruda był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, z czego nowotworów płuc dotyczyły następujące oceny:

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (BIP: 207/2016³, 124/2017⁴, 131/2019⁵);
- leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc (BIP 62/2017⁶);

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Keytruda we wskazaniach dotyczących nowotworów złośliwych płuca.

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/4784-zlecenie-207-2016> (data dostępu: 30.10.2019 r.)

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5133-zlecenie-124-2017>(data dostępu: 30.10.2019 r.)

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6128-zlecenie-131-2019> (data dostępu: 30.10.2019 r.)

⁶ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/4986-zlecenie-062-2017>(data dostępu: 30.10.2019 r.)

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazano na skuteczność i zadowalające bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w porównaniu z docetakselem oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka (RSS) pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była negatywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazano na ograniczenia analizy klinicznej obniżające jej wiarygodność oraz nieefektywność kosztową i ograniczenia analizy ekonomicznej. Wskazano, że zaproponowany RSS nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza budżetu na refundację wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2017 i 62/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazano na skuteczność, poprawę jakości życia i zadowalającą tolerancję terapii pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową oraz rekomendacje kliniczne. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 r.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była pozytywna pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Powołano się głównie na skuteczność i zadowalającą tolerancję leczenia pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią standardową. Wskazano, że producent powinien zaproponować RSS pozwalający zapewnić efektywność kosztową leku.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie ww. technologii medycznej pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wskazano na skuteczność terapii pembrolizumabem wobec docetakselu oraz fakt, że pembrolizumab byłby jedynym refundowanym lekiem immunoterapeutycznym w tym wskazaniu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” była negatywna.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymał stanowisko oraz argumentację z rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. (opisaną powyżej).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2019 z dnia 29 sierpnia 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 6 września 2019 r.</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 1-49% oraz <1% była pozytywna, natomiast w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ negatywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 1-49% oraz <1%, analiza kliniczna potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>

Ponadto lek Keytruda był oceniany przez Agencję w czerniaku skóry i błon śluzowych (ICD-10: C43) oraz raku urotelialnym (ICD-10: C65, C66, C67, C68), a także w innych wskazaniach w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (m.in. w raku piersi, nowotworze pęcherza moczowego czy jako leczenie uzupełniające w czerniaku)⁷.

Produkt leczniczy Keytruda nie był oceniany w nowotworach o nieznanym punkcie wyjścia.

⁷ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=keytruda&searchphrase=all&Itemid=101> (data dostępu: 30.10.2019 r.)

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwór o nieznanym punkcie wyjścia to choroba nowotworowa potwierdzona cytologicznie lub histopatologicznie o co najmniej jednej zmianie przerzutowej (częściej liczne zmiany przerzutowe), której punktu wyjścia nie udaje się ustalić pomimo badania fizykalnego i rutynowych badań obrazowych. Termin odnosi się do guzów litych (raków lub mięsaków), nie ma natomiast zastosowania w przypadku chłoniaków lub nowotworów układu krwiotwórczego. Histopatologicznie rozróżnia się raka gruczołowego G1-G2 (50%), raka gruczołowego G3 (35%), raka płaskonabłonkowego (10%), nowotwory neuroendokrynne, nowotwory niezróżnicowane (wielkokomórkowy lub drobnokomórkowy). W przypadku nowotworu złośliwego oskrzela i płuca z umiejscowieniem nieokreślonym (**ICD-10: C34.9**) najczęściej występują raki niedrobnokomórkowe (80-85%), w tym raki gruczołowe. Rozwijają się one wolniej i charakteryzują się ograniczoną chemiowrażliwością.

Epidemiologia

W Polsce nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym stanowią 3% nowotworów złośliwych. Występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn i najczęściej rozpoznawalne są w 60. roku życia. W około 50% przypadków stwierdza się liczne zmiany przerzutowe, m.in. w płucach. Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi on przyczynę ok. 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i ok. 16% u kobiet.

Etiologia i patogeneza

W badaniach autopsyjnych punktem wyjścia nowotworów uznanych jako nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia najczęściej jest rak trzustki, rak płuca, rak żołądka, rak dróg żółciowych. Najbardziej pomocne w postawieniu lub przybliżeniu rozpoznania nowotworu o niepewnym punkcie wyjścia jest badanie histopatologiczne. W celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego należy wykonać biopsję gruboigłową bądź biopsję chirurgiczną otwartą, gdyż biopsja cienkoigłowa jest na ogół niewystarczająca. Badanie histopatologiczne z dodatkowymi technikami takimi jak badania immunohistochemiczne pozwala często na postawienie lub przybliżenie rozpoznania. Rzadko obraz histologiczny w mikroskopie świetlnym jest na tyle charakterystyczny aby postawić rozpoznanie ogniska pierwotnego. Szczegółowa diagnostyka pozwala zidentyfikować punkt wyjścia nowotworu u około 30-50% chorych. Dla gruczolakoraka najczęściej ogniskiem pierwotnym okazuje się: trzustka (25%), płuca (20%), żołądek, jelito grube (po 8 –12%), nerka (5%), pierś, jajnik, prostata (po 2-3%). Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej.

Obraz kliniczny

Ze względu na nieznaną przyczynę objawy uzależnione są od lokalizacji i wielkości ognisk przerzutowych. Mogą to być: ból o różnym umiejscowieniu (60%), guz wątroby i inne objawy brzuszne (40%), powiększenie węzłów chłonnych (20%), objawy płucne (15%), bóle kostne i/lub złamania patologiczne (15%), utrata masy ciała (5%), objawy ze strony centralnego układu nerwowego (5%), zmiany skórne (2%). Najczęstsze lokalizacje przerzutów dla nowotworu o nieznanym ognisku pierwotnym to węzły chłonne, płuca, kości, wątroba, opłucna, mózg. W raku płuca najczęstszymi objawami choroby są: kaszel (>50% chorych), duszność (30-40%), ból w klatce piersiowej (25-35%), krwioplucie (15-30%) czy też nawracające zapalenie płuc (15-20%).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie większości chorych na nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym ma na ogół założenie paliatywne (choroba rozsiana). Prowadzenie szczegółowej diagnostyki ma uzasadnienie u chorych charakteryzujących się dobrym rokowaniem, którzy osiągną korzyść z leczenia (około 20% chorych). W gruczolakorakach płuca leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.

Rokowanie

Jako korzystne czynniki rokownicze wymienia się dobry stan sprawności, płeć żeńską, pojedynczy przerzut lub ograniczony zasięg choroby, powolny wzrost nowotworu, prawidłowe lub nieznacznie podwyższone:

aktywność LDH i stężenie albumin w surowicy oraz określone typy histologiczne (m.in. gruczolakorak w węzłach pachowych u kobiet, gruczolakorak brodawkowaty jamy otrzewnej u kobiet, gruczolakorak u mężczyzn z przerzutami do kości i podwyższonym stężeniem PSA). Do złych czynników prognostycznych zalicza się zły stan sprawności, starszy wiek, liczne przerzuty zwłaszcza w wątrobie, gruczolakoraki, podwyższoną aktywność AP i LDH w surowicy, obniżone stężenie albumin w surowicy, przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów – odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10-15%.

Źródło: Asendrych-Woźniak – Nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym; Gajewski 2018

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fio ka, kod EAN: 05901549325126
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC13 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).
Dawkowanie	200 mg co 3 tygodnie
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące (12 tygodni)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Źródło: ChPL Keytruda, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r., EMA Data rejestracji w leczeniu adjuwantowym czerniaka: 12 grudnia 2018 r., EMA EU/1/15/1024/002* – Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumor proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego

	<p>niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS \geq 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Chłoniak Hodgkina</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</u></p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p>
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).

*w zleceniu MZ podano numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/15/1024/001, aczkolwiek jest to numer właściwy dla innej prezentacji leku: Keytruda proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg

Źródło: ChPL Keytruda, zlecenie MZ

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W związku z krótkim terminem przygotowania raportu (4 dni robocze) nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczną bazę danych Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.10.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.1).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z rakiem gruczołowym o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca

Interwencja: pembrolizumab

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

Ponadto przeprowadzono analogiczne wyszukiwanie dla niwolumabu, który ze względu na mechanizm działania i wytyczne kliniczne uznano za potencjalny komparator dla ocenianej interwencji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu, stosowanego u pacjentów z rakiem gruczołowym, w związku z tym zdecydowano się przedstawić opis przypadku dotyczący nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z innym typem histologicznym (nisko zróżnicowany rak płaskonabłonkowy) - Haratani 2019.

6.3. Wyniki analizy

- **Oceniana interwencja – pembrolizumab**

Gröschel 2016

44-letnia kobieta rasy kaukaskiej z przerzutowym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP). Badania histopatologiczne nierozstrzygające. Pacjentka leczona czterema cyklami doksorubicyny i ifosfamidem, badania obrazowe nie wykazały objawów choroby. Po 16 miesiącach od momentu diagnozy objawy wskazywały na przerzuty pierwotnie zdiagnozowanego CUP. Wykonano znakowanie molekularne i badania histologiczne, które wskazywały na rak gruczołowy. Badania molekularne jako najbardziej prawdopodobną diagnozę sugerowały rak gruczołowy płuca lub potrójnie negatywny rak piersi lub rak gruczołowy żołądka.

Wykazano amplifikację i nadekspresję PD-L1, co było podstawą do rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem. Począwszy od 24 m-ca od pierwotnej diagnozy rozpoczęto leczenie pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie. Leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Po 2 m-cach leczenia wykazano regresję guza i poprawę stanu klinicznego pacjentki. Po 6 m-cach wyniki PET wskazywały na niemal całkowitą remisję. Pacjentka pozostawała w niemal całkowitej remisji i wolna od objawów klinicznych choroby w 14 m-cu od rozpoczęcia stosowania pembrolizumabu.

- **Technologia alternatywna – niwolumab**

Haratani 2019

78-letnia kobieta ze zdiagnozowanym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP). Nieresekcyjne zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych poddano radioterapii. Biopsja lewej zmiany nadobojczykowej wskazała nisko zróżnicowany rak płaskonabłonkowy z wyraźną ekspresją PD-L1 na komórkach odpornościowych i naciekaniami limfocytów CD8+ w guzie, ale bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Jako leczenie pierwszego rzutu pacjentka otrzymała chemioterapię skojarzoną opartą na pochodnych platyny, po około roku nastąpił postęp choroby. Jako, że histologia i rozmieszczenie guzów wskazywały na nowotwór szyi i głowy lub niedrobnokomórkowy rak płuca, pacjentkę w drugiej linii leczenia poddano terapii niwolumabem. W wyniku leczenia nastąpiła regresja guza i długotrwała kontrola choroby. Pacjentka pozostawała bez objawów progresji choroby w 7 m-cu leczenia niwolumabem.

- **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Keytruda:**

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zgłaszano bardzo częste działania niepożądane ($\geq 1/10$): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty), zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcia, wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych), świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa, świąd uogólniony i świąd narządów płciowych), bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi), ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu), gorączka.

6.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

1. Odnalezione dowody naukowe Gröschel 2016 (pembrolizumab) i Haratani 2019 (niwolumab) są to jedynie opisy przypadków.
2. Dawkowanie pembrolizumabu w publikacji Gröschel 2016 (2 mg/kg m.c. co 3 tygodnie, brak informacji o masie ciała pacjentki) różni się od dawkowania podanego w ChPL Keytruda (200 mg co 3 tygodnie), natomiast w publikacji Haratani 2019 nie podano dawkowania dla niwolumabu.
3. W publikacji Haratani 2019 nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym różnił się pod względem histologicznym (nisko zróżnicowany rak płaskonabłonkowy) od nowotworu stanowiącego przedmiot niniejszej oceny (rak gruczołowy). Jednakże zdecydowano się przedstawić ten opis przypadku ze względu na nieodnalezienie innych dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu.
4. We włączonych opisach przypadków przeprowadzona diagnostyka wskazywała na możliwy punkt wyjścia z płuca, podobnie jak w ocenianym wskazaniu, ale także na potrójnie negatywny rak piersi lub rak gruczołowy żołądka (Gröschel 2016), nowotwór szyi i głowy (Haratani 2019).

Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących stosowania pembrolizumabu u pacjentów z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Trwające obecnie próby kliniczne (patrz rozdz. 10) są w fazie rekrutacji. Odnaleziony opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu u pacjentki z rakiem gruczołowym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, sugeruje że stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z nadekspresją PD-L1 może się wiązać z korzyściami klinicznymi dla pacjenta, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Keytruda jest skuteczny pod względem poprawy czasu przeżycia lub opóźnienia nasilenia się objawów choroby u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami bądź nowotworami, które rozprzestrzeniły się do innych części organizmu, lub gdy nastąpił ich nawrót. U niektórych pacjentów dla uzyskania skuteczności leku konieczne jest, aby guz wytwarzał wysoki poziom PD-L1. Lek Keytruda jest również skuteczny w zapobieganiu nawrotowi czerniaka u pacjentów po zabiegu chirurgicznym. Działania niepożądane tego leku są możliwe do kontrolowania i podobne do działań niepożądanych innych leków przeciwnowotworowych. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Źródło: EMA/235911/2019; EMEA/H/C/003820

8. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie zlecenia MZ oraz danych DGL. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Keytruda, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43)”. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), jeżeli taki istnieje dla refundowanego produktu leczniczego. Mimo to, 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 4. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^B	Koszt 3-miesięcznej* terapii [zł]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████
według obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r.	14 902,58	16 899,53	135 196,24 (brutto)
według komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.	6 111,76	6 930,73	55 445,85 (brutto)

^A rozumiana jako cena zbytu netto

^B z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

* zgodnie ze zleceniem MZ na 3 miesiące terapii składa się 8 fiolek leku Keytruda (25 mg/ml, fiołka 4 ml), co przy określonym we wniosku dawkowaniu 200 mg co 3 tygodnie (2 fio ki) daje rzeczywisty czas leczenia wynoszący 12 tygodni

** w zleceniu MZ koszt wnioskowanej terapii podano jako wartość netto, jednakże wynikająca z niego cena za 1 opakowanie leku Keytruda pozwala przypuszczać, iż jest to koszt brutto.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt dla NFZ refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Keytruda (8 fiolek leku, rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni) wynosi: ██████████ zł. Należy mieć jednak na uwadze, że wynikająca z tego cena za 1 opakowanie leku Keytruda sugeruje, iż jest to koszt brutto, nie zaś koszt netto terapii. Koszt ten jest ██████████ na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████████ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL (55 445,85 zł).

Jak wskazano w rozdziale 9 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest niwolumab. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem (oszacowanej analogicznie do wniosku dla rzeczywistego czasu leczenia wynoszącego 12 tygodni), przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL wynosi: 96 599,52 zł (wg cen z Obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r.) lub 57 959,64 zł (wg komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r.). Powyższe obliczenia zaczerpnięto z raportu Agencji nr OT.422.84.2019 dotyczącym leku Opdivo (niwolumab).

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

Jak wskazano w rozdz. 4 ze względu na ograniczenia czasowe nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.10.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2014 Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym</u> Określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym może mieć znaczenie terapeutyczne i prognostyczne. Najczęstsze typy histologiczne nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią raki: gruczolowe o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (ok. 50%); gruczolowe o niskim stopniu zróżnicowania (ok. 35%); (...)</p> <p><u>Leczenie</u> Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (najczęściej w płucu i trzustce). W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej.</p> <p><u>Zasady leczenia chorych z przerzutami nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym</u> Typ histologiczny – rak gruczolowy Umiejscowienie przerzutu: Śródpiersie – postępowanie zgodne ze stosowanym w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka u osób <40. r.ż.; Postępowanie zgodne ze stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuca lub w nowotworach zarodkowych z grupy wysokiego ryzyka u osób >40. r.ż. Umiejscowienie przerzutu: Guzki w płucach – leczenie objawowe lub CTH (w miarę możliwości – badania kliniczne); Wycięcie w przypadku pojedynczego guzka (...)</p> <p><u>Leczenie systemowe</u> Stosowanie CTH w przypadku rozpoznania nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). (...)</p> <p>Raki gruczolowe o niskim zróżnicowaniu są bardziej wrażliwe na CTH (wskaźnik odpowiedzi ok. 50–60%) niż raki o zróżnicowaniu wysokim i średnim. Wyniki metaanalizy badań wskazują, że skuteczniejsze są schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel). (...)</p> <p>W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie. Jakość dowodów naukowych i poziom rekomendacji – brak informacji.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2019 – v. 1.2020 (amerykańskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym</u> W przypadku umiejscowionego raka gruczolowego lub raka niesklasyfikowanego gdzie indziej z kliniczną prezentacją a) w śródpiersiu zaleca się: - pacjenci <40 r.ż. – postępowanie zgodne z zaleceniami dla nowotworów zarodkowych - pacjenci od 40 do 50 r.ż. – postępowanie zgodnie z zaleceniami dla w nowotworów zarodkowych lub niedrobnokomórkowego raka płuca - pacjenci ≥ 50 r.ż. – postępowanie zgodne z zaleceniami dla niedrobnokomórkowego raka płuca; b) z kliniczną prezentacją objawiającą się jako guzki płucne zaleca się: - w przypadku raka resekcyjnego – leczenie chirurgiczne - udział w badaniu klinicznym (preferowane) - rozważenie chemioterapii - kontrolowanie objawów choroby - stereotaktyczną radioterapię (SBRT)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wszystkie zalecenia klasy 2A – jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości.
ESMO 2015 (europejskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym</u></p> <p>Leczenie powinno być zindywidualizowane i dopasowane do grupy kliniczno-patologicznej, do której należy pacjent (poziom dowodów naukowych: III; siła rekomendacji: B).</p> <p>Od 10 do 15% pacjentów z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z grup niskiego ryzyka powinno być leczonych podobnie do pacjentów z odpowiednim nowotworem o znanym umiejscowieniu z przerzutami (poziom dowodów naukowych: IV; siła rekomendacji: B). U pacjentów tych w 30-60% procentach przypadków można osiągnąć długoterminową kontrolę choroby, a optymalna strategia leczenia jest kluczowa dla długoterminowego przeżycia. Retrospektywna analiza danych potwierdza, że osiągnięte korzyści kliniczne i odpowiedź na leczenie i wynik leczenia u pacjentów z CUP nie różni się względem podobnych wartości osiągniętych u pacjentów z guzami przerzutowymi o znanym umiejscowieniu pierwotnym.</p> <p>Zachęca się pacjentów do udziału w próbach klinicznych oceniających skuteczność leczenia cytotoksycznego skojarzonego z terapiami celowanymi lub terapii specyficznej ze względu na umiejscowienie guza lub oceniających stosowanie terapii ukierunkowanej na domniemane pierwotne miejsca guza, sugerowane przez badania biochemiczne i molekularne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: III – Prospektywne badania kohortowe; IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>Siła rekomendacji: B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Opis odnalezionych wytycznych

Według wytycznych PTOK 2014, ESMO 2015 i NCCN 1.2020 w przypadku leczenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP), znaczenie terapeutyczne i prognostyczne ma określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla komórek guza. Dla wskazania, którego dotyczy wniosek RDTL, tj. rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca, wytyczne dotyczące CUP zalecają ścieżkę postępowania opartą na wytycznych odnośnie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2014 „W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie”. W przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL, wykazano ekspresję PD-L1 (+) w blisko 100% komórek raka. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab). W przypadku leczenia nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym wydaje się jednak, że spośród inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) pod uwagę brany jest głównie pembrolizumab i niwolumab (Haratani 2019). Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania tych leków w leczeniu CUP, w tym badanie II fazy pembrolizumabu (NCT03391973⁸ i NCT03752333⁹) i badanie II fazy niwolumabu (NivoCUP, UMIN-CTR ID UMIN000030649¹⁰).

Zgodnie z powyższym zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu jest nivolumab. Należy zwrócić uwagę, że dla obu leków wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestryjnym.

⁸ Pembrolizumab in Patients With Poor-Prognosis Carcinoma of Unknown Primary Site (CUP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391973>

⁹ Trial of Pembrolizumab in Cancer of Unknown Primary (CUPem). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03752333>

¹⁰ An Open Label Phase II Study on the efficacy of Nivolumab(ONO-4538) in Japanese Subjects with cancer of unknown primary (CUP) (NivoCUP). https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034981

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Gröschel 2016	Gröschel S, Bommer M, Hutter B, Budczies J, Bonekamp D, Heining C, Horak P, Fröhlich M, Uhrig S, Hübschmann D, Geörg C. Integration of genomics and histology revises diagnosis and enables effective therapy of refractory cancer of unknown primary with PDL1 amplification. <i>Molecular Case Studies</i> . 2016 Nov 1;2(6):a001180.
Haratani 2019	Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, Chiba Y, Sawada T, Sakai K, Fujita Y, Togashi Y. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> . 2019 Dec 1;7(1):251.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2015	Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> . 2015 Aug 25;26(suppl_5):v133-8. https://www.esmo.org/Guidelines/Cancers-of-Unknown-Primary-Site
ESMO 2019	Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer
NCCN 2019 – v. 1.2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 1.2020 – October 14, 2019 https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
NCCN 7.2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2019 – August 30, 2019 https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
PTOK 2014	Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, red: Litwiniuk M, Krzakowski M. w: Zalecenia postępowania. diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Aktualizacja na dzień 03.12.2014 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_12_Nowotwory_o_nieznanym_ umiejscowieniu_pierwotnym_20141203.pdf
PTOK 2019	Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. red: Krzakowski M, Jassem J. <i>Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja 2019, tom 5, nr 1</i> http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf
Pozostałe publikacje	
Asendrych-Woźniak	Asendrych-Woźniak A., Nowotwór o nieznanym ognisku pierwotnym, Klinika Onkologii i Hematologii CSK MSWiA w Warszawie https://www.termedia.pl/f/f/d131bad2b141c2940ccc3722bfddb621.pdf (data dostępu: 30.10.2019 r.)
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab), data ostatniej aktualizacji: 11.09.2019 r.
EMA/235911/2019; EMEA/H/C/003820	https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_pl.pdf (data dostępu : 30.10.2019 r.)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab), data ostatniej aktualizacji: 28.10.2019 r.
Gajewski 2018	Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej: Gajewski P., et. al., <i>Interna Szczelka</i> , s.800-813, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 29.10.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]	3500
2	Search („unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”)	27474
3	Search (cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours)	4421395
4	Search (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours))	7464
5	Search (Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]) OR (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours))	7464
6	Search (Keytruda OR pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475)	3037
7	Search (((Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]) OR (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours)))) AND ((Keytruda OR pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475)) Sort by: PublicationDate	9
8	Search (Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR OR ONO4538)	4055
9	Search (((Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR OR ONO4538))) AND (((Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]) OR (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours))))	12
12	Search (((((Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]) OR (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours)))) AND ((Keytruda OR pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475)))) OR (((Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR OR ONO4538))) AND (((Neoplasms, Unknown Primary[MeSH Terms]) OR (((„unknown primary” OR „occult primary” OR „CUP” OR „CUPs”))) AND ((cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumor OR tumours))))	17

12.2. Diagram selekcji badań

