



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Keytruda (pembrolizumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25)**  
**- przerzuty do wątroby**

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

Nr: OT.422.138.2020

Data ukończenia: 4 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2020 r., poz. 695) 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 2020 r., poz. 695) 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 2020 r., poz. 695) 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

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „rozpoznanie w 06.2019 – guz trzustki powodujący ucisk na zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, rozrost nowotworowy w okolicy górnej odbytnicy i pogranicza esiczo-odbytniczego; hist-pat: adenocarcinoma tubulare; w BAG wątroby: inwazyjny rak gruczolowy o immunofenotypie: CDX(+), TTF(-), CK 20, (ogniskowo, słabo + ), CK7 (-), CK19(+); prawdopodobny punkt wyjścia z jelita grubego, wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki;
- leczenie: 2x protezowanie dróg żółciowych, od 14.08.2019 mFOLFIRINOX (początkowo zmniejszenie zmian, w 12.2019 progresja), radioterapia 30 Gy/10 fr (zakończona 29.02.2020); od 21.01.2020 gemcytabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii od dnia 06.05.2020 dodano DDP 25 mg/m<sup>2</sup> (w 07.2020 progresja).
- wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-).”

## Problem zdrowotny

### *Rak trzustki*

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. 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.

### *Rak odbytnicy/jelita grubego*

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8 u mężczyzn i 5,6/10<sup>5</sup>/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio: 6,1/10<sup>5</sup>/rok i 2,7/10<sup>5</sup>/rok. Raki odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

### *Rak odbytu*

W raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (nr OT.422.6.2018), zawarto opinie ekspertów klinicznych. Raport dotyczy wskazania zbliżonego do wnioskowanego, w związku z czym w ramach niniejszego opracowania postanowiono przytoczyć ww. opinie.

Według stanowisk: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej; prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw raka odbytnicy są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

### *Rak trzustki*

Według stanowiska prof. dra hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Onivyde OT.422.15.2018, 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**

W opracowaniu uwzględniono następujące badania: KEYNOTE-164 (pacjenci z nowotworami jelita grubego leczeni pembrolizumabem) oraz KEYNOTE-158 (pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym trzustki i jelita grubego leczeni pembrolizumabem), w których włączano pacjentów z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR zdiagnozowanymi również u wnioskowanego pacjenta.

#### **KEYNOTE-164**

##### *Rak jelita grubego*

Kohorta A – pacjenci po  $\geq 2$  liniach standardowej terapii systemowej;

Kohorta B - pacjenci po  $\geq 1$  linii standardowej terapii systemowej;

ORR wystąpił u 20 (33%) pacjentów z kohorty A (N=61) w tym u 2 (3%) CR i u 18 (30%) PR. ORR wystąpił u 21 (33%) pacjentów z kohorty B (N=63), w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR. W podgrupie pacjentów po  $\geq 3$  liniach terapii systemowej, ORR wystąpił u 7 (26%) chorych w kohorcie A oraz u 5 (26%) chorych w kohorcie B.

W momencie zakończenia zbierania danych PFS wystąpił u 42 (69%) pacjentów z kohorty A. Mediana PFS wynosiła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,1-8,1 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 34% i 31% pacjentów z kohorty A. W momencie zakończenia zbierania danych PFS wystąpił u 39 (62%) pacjentów z kohorty B. Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,1-18,9 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 41% i 37% pacjentów z kohorty B.

W momencie zakończenia zbierania danych mediana OS w kohorcie A wynosiła 31,4 miesiąca (95%CI: 21,4 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 72% i 55% pacjentów z kohorty A. W momencie zakończenia zbierania danych mediana OS w kohorcie B nie została osiągnięta (95%CI: 19,2 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 76% i 63% pacjentów z kohorty B.

W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE) w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 38 (62%) pacjentów, z czego u 10 (16%) pacjentów wystąpiły powiązane z terapią AE (TRAEs) w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ( $\geq 10\%$ ): bóle stawów i nudności (po 16%), biegunka, astenia i świąd (po 13%) oraz zmęczenie (10%). Najczęstsze TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia: zmęczenie (3%), astenia (2%).

W kohorcie B (N=63) AE w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 44 (70%) pacjentów, z czego u 8 (13%) pacjentów wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE ( $\geq 10\%$ ): zmęczenie i niedoczynność tarczycy (17%), nadczynność tarczycy, bóle stawów i biegunka (11%). W tej kohorcie nie wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia

#### **KEYNOTE-158**

##### *Rak trzustki*

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.).

Nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji z rakiem trzustki.

##### *Cała populacja badania*

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, 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%.

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.

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.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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 technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, jest niwolumab.

Leczenie przerzutowych nowotworów odbytnicy i trzustki jest wskazaniem off-label niwolumabu, w związku z czym ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą tej cząsteczki powyższych wskazań, nie została przedstawiona w ChPL preparatów niwolumabu.

W wytycznej klinicznej na podstawie której wybrano analizowany komparator (ESMO 2016) nie wskazano badań dla niwolumabu, w których byłby on używany w analizowanych wskazaniach.

#### *Komentarz analityka Agencji*

Rekomendacje dla niwolumabu wydano na podstawie badań dla pembrolizumabu, a rekomendacja wynika z tożsamego mechanizmu działania obu leków (patrz ChPL Keytruda i ChPL Opdivo).

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt wnioskowanej terapii na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 130 011,36 PLN brutto.

Koszt 3 miesięcy terapii komparatorem (niwolumab) na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 96 599,52 PLN brutto.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 9.10.2020 r., znak PLD.4530.2982.2020.AK (data wpływu do Agencji 12.10.2020 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), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „rozpoznanie w 06.2019 – guz trzustki powodujący ucisk na zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, rozrost nowotworowy w okolicy górnej odbytnicy i pogranicza esiczo-odbytniczego; hist-pat: adenocarcinoma tubulare; w BAG wątroby: inwazyjny rak gruczolowy o immunofenotypie: CDX(+), TTF(-), CK 20, (ogniskowo, słabo + ), CK7 (-), CK19(+); prawdopodobny punkt wyjścia z jelita grubego, wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki;
- leczenie: 2x protezowanie dróg żółciowych, od 14.08.2019 mFOLFIRINOX (początkowo zmniejszenie zmian, w 12.2019 progresja), radioterapia 30 Gy/10 fr (zakończona 29.02.2020); od 21.01.2020 gemcytabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii od dnia 06.05.2020 dodano DDP 25 mg/m<sup>2</sup> (w 07.2020 progresja).
- wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-).”

Dołączona do wniosku opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej: dr hab. n. med. Renaty Zauchy:

„Przysłany do zaopiniowania wniosek dotyczy chorego lat 32, z rozpoznaniem raka jelita grubego i raka trzustki w stadium uogólnienia, leczonego systemowo od czerwca 2019 roku (mFORFINOX, gemcytabina, cisplatyna). Aktualnie głównym problemem są przerzuty w wątrobie (04.07.2020 BAG wątroby – Inwazyjny rak gruczolowy o immunofenotypie CDX (+), TTF (-), CK20 (ogniskowo, słabo+), CK7 (-), silna ekspresja CDX wskazuje na punkt wyjścia z jelita grubego, jako najbardziej prawdopodobny ale wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki). Kontrolne TK z dnia 30.07.2020 wykazało progresję choroby. Obecność jednocześnie dwóch nowotworów i nie do końca jednoznacznie wskazany punkt wyjścia zmian wtórnych w wątrobie uniemożliwia zakwalifikowanie chorego do leczenia w ramach programów lekowych NFZ oraz do badań klinicznych. Ze względu na wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-), w świetle licznych dowodów na to, że immunoterapia inhibitorami punktów kontroli jest skuteczna u chorych onkologicznych z MSI-H niezależnie od punktu wyjścia nowotworu (Pembrolizumab u chorych MSI-H/dMMR został przebadany w 5-ciu badaniach klinicznych Keynote 016, 164, 012, 028, 158), popieram wniosek lekarza o podjęcie takiej próby w przypadku chorego.

Według opinii lekarza leczącego chory jest w dobrym stanie ogólnym, co stwarza możliwość kontynuowania leczenia systemowego z udziałem IO.

Popieram wniosek lekarza leczącego.”

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny we wskazaniu ocenianym tj. w raku odbytnicy i trzustki, ani we wskazaniu do niego zbliżonym.

Keytruda jest aktualnie refundowana w ramach programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” i B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### **Rak odbytnicy (ICD-10: C20)**

##### **Definicja**

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Olbrzymia większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowanie gruczolaka, a następnie przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów. Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym polega na unieczynnieniu genów naprawczych

warunkujących stabilność genetyczną komórek – mutacje tych genów lub ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii CRC, a najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania (dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso a uboga w warzywa, owoce, wapń i selen, jest kojarzona z rakiem jelita grubego).

Okolo 85% wszystkich CRC stanowią gruczolakoraki, a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

[Szczeklik 2018]

### **Epidemiologia**

Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8 u mężczyzn i 5,6/10<sup>5</sup>/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio: 6,1/10<sup>5</sup>/rok i 2,7/10<sup>5</sup>/rok.

[PTOK 2015]

Raki odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy.

[Szczeklik 2018]

### **Rokowanie**

Rokowanie w CRC zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B (guz przekraczający ścianę jelita), C (przerzuty w węzłach chłonnych) i D (przerzuty odległe), przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

[Szczeklik 2018]

Według informacji podawanych przez eksperta prof. dr hab. Maciej Krzakowskiego „Chorzy na zaawansowanego raka jelita grubego z niepowodzeniem standardowych metod systemowego mają średnie przeżycie wynoszące około 5 miesięcy w przypadku stosowania leczenia objawowego.”<sup>1</sup>

### **Rak trzustki (ICD-10: C25)**

#### **Definicja**

Nowotwór złośliwy trzustki 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. 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 zewnątrzwydzielniczej 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).

[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.

<sup>1</sup> Z opinii eksperta prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego z dnia 19 lutego 2018 przygotowanej dla Agencji nt. stosowania regorafenibu u chorych na raka jelita grubego (OT.422.4.2018), wg wskazania eksperta odnoszącej się również do raka odbytnicy.

[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.

[Raport nr OT.422.114.2020 Lynparza]

### **Niestabilności mikrosatelitarna MSI-H/dMMR**

Niestabilność mikrosatelitarna (MSI – microsatellite instability) jest markerem fenotypu mutatorowego. MSI polega na zmianie długości (wielkości) alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydowych. W procesie transformacji nowotworowej MSI może być zjawiskiem pierwotnym lub wtórnym.

Mechanizm molekularny niestabilności mikrosatelitarnej nie jest do końca wyjaśniony. Przyjmuje się obecnie dwie teorie. Jedna zakłada, że MSI wynika z nieprawidłowości podczas rekombinacji DNA, druga - z tzw. poślizgu polimerazy DNA. Podczas replikacji odcinka DNA dwa łańcuchy DNA: matrycowy i nowo syntetyzowany rozdzielają się, a następnie łączą się w błędnej konfiguracji. Jeżeli błędnie sparowane zasady są zlokalizowane w nowo syntetyzowanym łańcuchu, to kontynuowanie wydłużania łańcucha będzie powodować zwiększenie długości odcinka DNA. Niewłaściwie sparowane zasady umiejscowione na matrycowym łańcuchu DNA będą powodować utratę jego krótkich odcinków.

Badania nad MSI w nowotworach doprowadziły do zidentyfikowania genów kodujących białka rozpoznające błędnie sparowane zasady poprzez wycinanie i wymianę na właściwe nukleotydy. Ten system naprawy DNA nazwany został systemem źle sparowanych zasad.

[Smigiel 2006]

## **2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek**

### **Rak odbytu**

W raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (nr OT.422.6.2018), zawarto opinie ekspertów klinicznych. Raport dotyczy wskazania zbliżonego do wnioskowanego, w związku z czym w ramach niniejszego opracowania postanowiono przytoczyć ww. opinie.

Według stanowisk: dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej; prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw raka odbytnicy są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

[Raport nr OT.422.6.2018 Stivarga]

### **Rak trzustki**

Według stanowiska prof. dra hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Onivyde OT.422.15.2018, 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

[Raport nr OT.422.15.2018 Onivyde].

## 2.3. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fio ka 100 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby na podstawie dostępnych danych otrzymanych z MZ nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie pierwotnego źródła przerzutów do wątroby
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czerniak</li> <li>▪ niedrobnokomórkowy rak płuca</li> <li>▪ klasyczny chłoniak Hodgkina</li> <li>▪ rak urotelialny</li> <li>▪ rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</li> <li>▪ rak nerkowokomórkowy</li> </ul> <p><u>Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych.</u></p>
<b>Mechanizm działania</b>	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 i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia 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.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	200 mg iv. co 3 tygodnie
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	12 tygodni

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania pembrolizumabu u pacjentów z nowotworami odbytnicy i/lub trzustki (ICD-10: C20, C25) z przerzutami, wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.10.2020 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)	Chorzy z nowotworami jelita grubego i/lub trzustki z przerzutami. Pacjenci z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR. W pierwszej kolejności zostaną uwzględnione badania z nowotwory odbytnicy, w przypadku ich braku zostaną włączone badania dla nowotworów jelita grubego (szersza populacja)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Pembrolizumab (PEMBR)	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: KEYNOTE-164 (pacjenci z nowotworami jelita grubego leczeni pembrolizumabem) oraz KEYNOTE-158 (pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym trzustki i jelita grubego leczeni pembrolizumabem), w których włączano pacjentów z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR zdiagnozowanymi również u wnioskowanego pacjenta.

W załączonej do przedmiotowego zlecenia opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr hab. n. med. Renaty Zauchy wskazano, iż pembrolizumab u chorych z MSI-H/dMMR został przebadany w 5-ciu badaniach klinicznych: Keynote 016, 164, 012, 028, 158, jednak jedynie w publikacjach z badań Keynote-158 i Keynote-164 przedstawiono oddzielne wyniki dla pacjentów z nowotworami trzustki i jelita grubego.

**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>KEYNOTE-164 (Le 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme Corp</p>	<p>- otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, nierandomizowane badanie II fazy; - czas trwania badania: początek 25.08.2015, planowane zakończenie 31.01.2021 - interwencja: PEMBR 200 mg i.v. 1 dnia cyklu Q3W, maksymalnie 52 cykle (~4 lata terapii);</p>	<p>- wszyscy pacjenci musieli mieć zdiagnozowany nieresekcyjny / miejscowo zaawansowany / przerzutowy nowotwór jelita grubego z zmianami m krosatelitarnymi MSI-H/dMMR; - ECOG: 0-1; - przewidywany czas przeżycia &lt; 3 miesiące;</p> <p>- kohorta A – pacjenci po <math>\geq 2</math> liniach standardowej terapii systemowej; - kohorta B – pacjenci po <math>\geq 1</math> linii standardowej terapii systemowej;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N= 124 Kohorta A: 61; Kohorta B: 63;</p>
<p>KEYNOTE-158 (Marabelle 2020, Marabelle 2020a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme Corp</p>	<p>- otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, nierandomizowane badanie II fazy; - interwencja: PEMBR 200 mg i.v., 1 dnia cyklu Q3W, maksymalnie 35 cykli (~2 lata terapii); - czas trwania badania: początek 18.12.2015, planowane zakończenie 18.06.2026;</p>	<p>- wszyscy pacjenci musieli mieć zdiagnozowany nieresekcyjny / miejscowo zaawansowany / przerzutowy nowotwór lity z zmianami m krosatelitarnymi MSI-H/dMMR; - pacjentów podzielono na 11 kohort (A-K), w zależności od typu nowotworu; - łącznie uwzględniono 27 typów nowotworów litych; - z badania wyłączono pacjentów z nowotworami jelita grubego (z wyjątkiem odbytnicy); - do badania włączono pacjentów z progresją choroby lub nietolerancją wcześniejszej terapii; - ECOG: 0-1; <u>Liczba pacjentów</u> N= 233 Trzustka – 22 (9,4%); Odbytница – 1 (0,4%);</p>

Włączone do analizy badania wciąż trwają w związku z czym nie jest możliwe przeprowadzenie oceny ich jakości.

### Ograniczenia badań

- Brak dowodów naukowych pozwalających na porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i komparatora (niwolumabu);
- Brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową i porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach – włączone do opracowania badania wciąż trwają;
- W badaniu KEYNOTE-164 nie przedstawiono oddzielnych wyników dla nowotworów odbytnicy, a jedynie zbiorcze dane dla nowotworów jelita grubego;
- W publikacji Marabelle 2020 (KEYNOTE-158), pomimo przedstawienia informacji o uwzględnieniu w badaniu pacjentów z nowotworem odbytnicy, nie przedstawiono dla nich oddzielnych wyników. Przedstawiono je dla nowotworów trzustki;
- W badaniach nie przedstawiono danych na temat jakości życia pacjentów;

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### KEYNOTE-164

##### Rak jelita grubego

W momencie zbierania danych mediana czasu obserwacji wynosiła 31,3 miesiąca (zakres 0,2-35,6 miesiąca) w kohorcie A oraz 24,2 miesiąca (zakres 0,1-27,1 miesiąca) w kohorcie B. Wszyscy pacjenci w kohorcie A oraz 59 chorych w kohorcie B (94%) byli w stadium M1 choroby nowotworowej. W kohorcie A 27 (44%) pacjentów, a w kohorcie B 19 (30% pacjentów), miało  $\geq 3$  linie terapii systemowej przed przystąpieniem do badania.

W momencie zbierania danych wszyscy pacjenci z kohorty A zakończyli leczenie PEMBR, leczenie kontynuowało 10 (16%) pacjentów z kohorty B. Z powodu progresji choroby terapię przerwało 40 (66%) pacjentów z kohorty A oraz 42 (67%) pacjentów z kohorty B.

**Tabela 4. Wynik odpowiedzi na leczenie wg RECIST v1.1 [Le 2020]**

Punkt końcowy	kohorta A (n=61)	kohorta B (n=63)
	n (%) [95%CI]	n (%) [95%CI]
ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) <sup>#</sup>	20 (33) [21 - 46]	21 (33) [22 - 46]
odpowiedź całkowita (CR)	2 (3) [0 - 11]	5 (8) [3 - 18]
odpowiedź częściowa (PR)	18 (30) [19 - 43]	16 (25) [15 - 38]
stabilizacja choroby (SD)	11 (18) [9 - 30]	15 (24) [14 - 36]
progresja choroby (PD)	28 (46) [33 - 59]	25 (40) [28 - 53]
brak możliwości oceny	2 (3) [0 - 11]	2 (3) [0 - 11]
współczynnik kontroli choroby	31 (51) [38 - 64]	36 (57) [44 - 70]
mediana czasu do odpowiedzi, miesiące (zakres)	4,3 (1,8 – 24,9)	3,9 (1,8 – 12,5)
mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (zakres)	nie osiągnięto (6,2 – 31,3*)	nie osiągnięto (4,4 – 23,6*)

<sup>#</sup> ORR według oceny badacza wystąpiła u 31,1% pacjentów w kohorcie A i 38,1% pacjentów w kohorcie B;

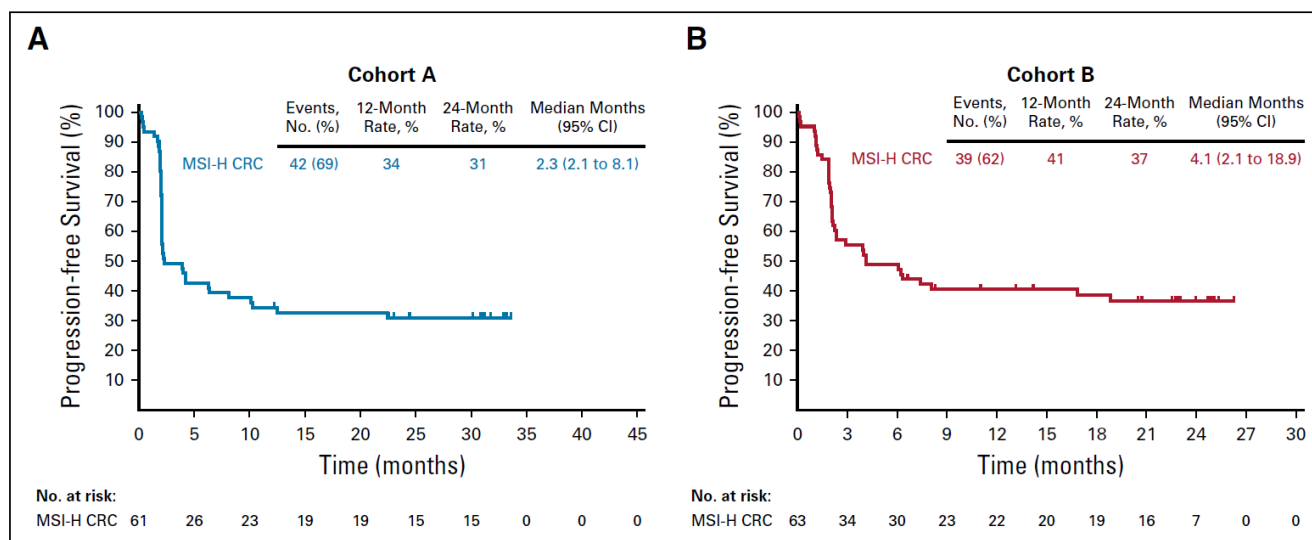
\* PD nie wystąpiła w trakcie ostatniej oceny przed momentem zbierania danych;

ORR wystąpił u 20 (33%) pacjentów z kohorty A w tym u 2 (3%) CR i u 18 (30%) PR. ORR wystąpił u 21 (33%) pacjentów z kohorty B, w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR.

**Tabela 5. ORR w podgrupach ze względu na ilość wcześniejszych terapii systemowych. [Le 2020]**

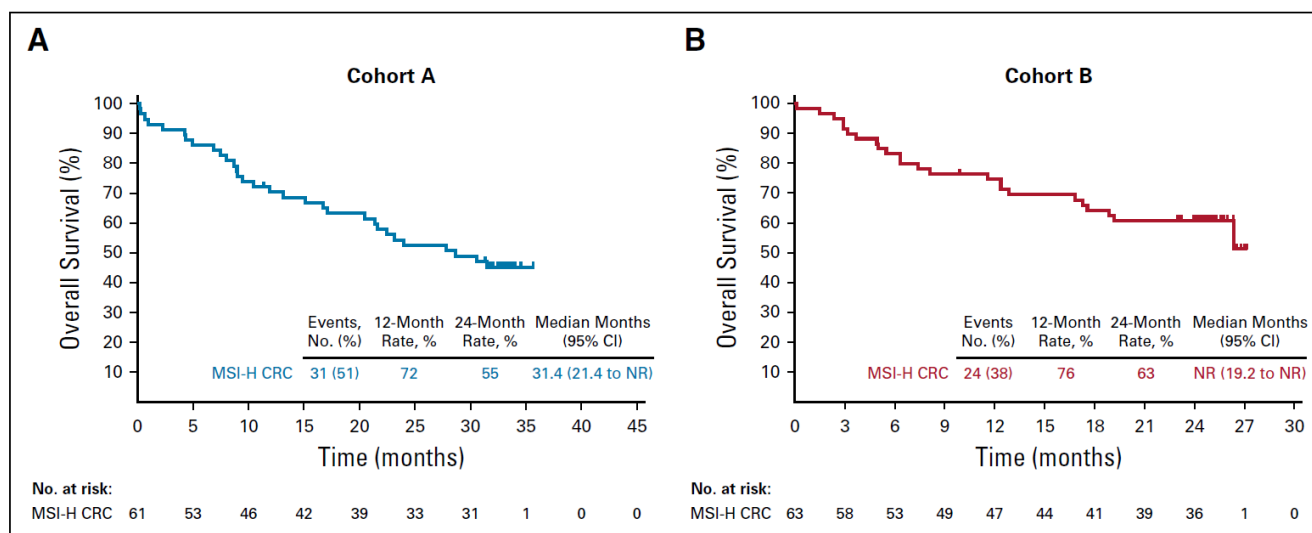
Ilość wcześniejszych linii terapii	kohorta A (n=61)		kohorta B (n=63)	
	N	ORR n (%)	N	ORR n (%)
1	6	2 (33)	24	7 (29)
2	28	11 (39)	20	9 (45)
$\geq 3$	27	7 (26)	19	5 (26)

W podgrupie pacjentów po  $\geq 3$  liniach terapii systemowej, ORR wystąpił u 7 (26%) chorych w kohorcie A oraz u 5 (26%) chorych w kohorcie B.



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (wg RECIST v1.1), A – kohorta A; B – kohorta B [Le 2020]

W momencie zakończenia zbierania danych PFS wystąpił u 42 (69%) pacjentów z kohorty A. Mediana PFS wynosiła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,1-8,1 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 34% i 31% pacjentów z kohorty A. W momencie zakończenia zbierania danych PFS wystąpił u 39 (62%) pacjentów z kohorty B. Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,1-18,9 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 41% i 37% pacjentów z kohorty B.



Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (wg RECIST v1.1), A – kohorta A; B – kohorta B [Le 2020]

W momencie zakończenia zbierania danych mediana OS w kohorcie A wynosiła 31,4 miesiąca (95%CI: 21,4 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 72% i 55% pacjentów z kohorty A. W momencie zakończenia zbierania danych mediana OS w kohorcie B nie została osiągnięta (95%CI: 19,2 – nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 76% i 63% pacjentów z kohorty B.



**KEYNOTE-158****Tabela 6. Wyniki skuteczności badania KEYNOTE-158 [Marabelle 2020]**

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*)

**Rak trzustki**

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.).

**Cała populacja badania**

Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, 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%.

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.

**Bezpieczeństwo****KEYNOTE-164****Rak jelita grubego**

W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE) w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 38 (62%) pacjentów, z czego u 10 (16%) pacjentów wystąpiły powiązane z terapią AE (TRAEs) w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE (≥ 10%): bóle stawów i nudności (po 16%), biegunka, astenia i świąd (po 13%) oraz zmęczenie (10%). Najczęstsze TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia: zmęczenie (3%), astenia (2%).

W kohorcie B (N=63) AE w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 44 (70%) pacjentów, z czego u 8 (13%) pacjentów wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE (≥ 10%): zmęczenie i niedoczynność tarczycy (17%), nadczynność tarczycy, bóle stawów i biegunka (11%). W tej kohorcie nie wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia.

**KEYNOTE-158****Cała populacja badania**

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 27.10.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](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 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
nowotwory trzustki	
<p><b>PPC 2019 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia gruczolakoraka przewodowego trzustki (ang. <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i>, PDAC)</b></p> <p><u>Postępowanie w chorobie zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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]</li> <li>• W rozsiały PDAC leczeniem z wyboru, poza leczeniem objawowym, jest CTH. [I, A]           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stan pacjenta jest czynnikiem determinującym wybór terapii. Leczenie ma na celu przede wszystkim przedłużenie życia pacjenta i złagodzenie objawów zaawansowanej choroby nowotworowej.</li> <li>○ I linia: monoterapia: gemcytabina/kapecytabina/5-FU; FOLFIRINOX; gemcytabina + cytostatyki/leki celowane (nab-paklitaksel, erlotynib, kapecytabina, cisplatyna);</li> <li>○ 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-paklitaksem w I linii)</li> </ul> </li> <li>• U większości pacjentów z zaawansowanym PDAC obserwuje się ból, a leczenie przeciwbólowe należy prowadzić według drabiny analgetycznej. [I, B]</li> <li>• 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]</li> </ul> <p><u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej.</u></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)            B – średni (próby kliniczne, badania obserwacyjne)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2015 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p><i>C – niski (opinie ekspertów)</i></p> <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka trzustki i brodawki Vatera</b></p> <p>Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy. Systemowe leczenie paliatywne nieznacznie wydłuża czas przeżycia i poprzez kontrolę objawów poprawia jakość życia, ale nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich.</p> <p>Rak trzustki jest nowotworem, któremu towarzyszą nasilone objawy, przede wszystkim bólowe. Dlatego poza leczeniem przeciwnowotworowym ważne jest postępowanie objawowe.</p> <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <p>Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną (GCB). Pomimo niewielkiej częstości odpowiedzi obiektywnych (11%) część chorych (27%) odnosi kliniczne korzyści z leczenia w postaci kontroli objawów. W badaniach III fazy nie wykazano, aby dodanie pochodnej platyny, irynotekanu lub fluoropirymidyny do GCB znacząco wpływało na czas przeżycia. Wyniki metaanalizy wskazują na możliwą przewagę skojarzenia GCB z kapecytabiną lub pochodną platyny wobec samej GCB u chorych w dobrym stanie sprawności. Erlotinib dodany do GCB w pierwszej linii leczenia istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia. Ponieważ GCB metabolizowana jest w wątrobie, gdy stężenie bilirubiny przekracza 1,5 raza górną granicę normy pomimo protezowania dróg żółciowych, możliwą opcją leczenia jest CTH z użyciem fluoropirymidyny z oksaliplatyną (np. FOLFIRINOX).</p> <p>U chorych w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0 lub 1) można rozważać stosowanie CTH wielolekowej schematem FOLFIRINOX. Ostatnio opublikowano wyniki badania III fazy wskazujące na korzyść z dołączenia do GCB nab-paklitakselu (paklitakselu w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą).</p> <p>Wykazano, że leczenie według schematu FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej (32% wobec 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 wobec 3,3 miesiąca) oraz znaczące (mediana — 11,1 wobec 6,8 miesiąca) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z monoterapią GCB. Odsetek przeżyć 1-roczych w grupie otrzymującej FOLFIRINOX wynosił 48% wobec 21% w grupie poddanej monoterapii GCB. Stosowanie CTH według schematu FOLFIRINOX wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. FOLFIRINOX jest schematem o największej skuteczności w leczeniu raka trzustki, jednak jego rutynowe stosowanie w pierwszej linii CTH ogranicza jego toksyczność.</p> <p>Innym schematem wielolekowym jest skojarzenie GCB z nab-paklitaksem, ponieważ zastosowanie takiego skojarzenia wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (mediana 5,5 wobec 3,7 miesiąca) i czas całkowitego przeżycia (mediana 8,7 wobec 6,6 miesiąca) wobec monoterapii GCB (odsetek przeżyć 1-roczych, odpowiednio, 35% i 22%). Terapia dwulekowa wiąże się z istotnie większą częstością neutropenii, a także polineuropatii i zespołu zmęczenia.</p> <p>Wartość CTH wielolekowej (zamiast CRTH w leczeniu wstępnym guzów granicznie resekcyjnych) nie została oceniona.</p> <p>Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, ponieważ nie udowodniono, że takie postępowanie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej GCB (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważać zastosowanie skojarzenia FU z oksaliplatyną. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH GCB.</p> <p>Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego.</p> <p>W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.</p> <p><u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej.</u></p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>
<p><b>ESMO 2015 aktualizacje: 2017, 2019 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia gruczolakoraka przewodowego trzustki (PDAC)</b></p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej/przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 uśmierzania bólu i często do zmniejszenia całkowitej ilości leków ogólnoustrojowych i ich skutków ubocznych [II, B]).</li> <li>• Leczenie onkologiczne       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ I linii: monoterapia: gemcytabina [II, A]; gemcytabina z irynotekanem/ 5-FU/ cisplatyną/ oksaliplatyną/ kapecytabiną [I, C]; kapecytabina + cisplatyna; FOLFIRINOX [I, A]; gemcytabina + nab-paklitaksel [I, A]</li> <li>○ Leczenie powinno być dobrane zgodnie ze stanem pacjenta:           <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z ECOG PS 3/4 – jedynie leczenie objawowe;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- u wybranych pacjentów z ECOG PS 2 można rozważyć gemcytabinę + nab-paklitaksel [II, B];</li> <li>- pacjenci z ECOG PS 2 i/lub poziomem bilirubiny &gt; 1,5x ULN można rozważyć monoterapię gemcytabiną [I, A];</li> <li>- pacjenci z ECOG PS 0/1 i poziomem bilirubiny &lt; 1,5x ULN można rozważyć FOLFIRINOX lub gemcytabinę + nab-paklitaksel [I, A] <ul style="list-style-type: none"> <li>o Leczenie drugiej linii należy rozważyć pod kątem korzyści i ryzyka dla pacjenta.</li> <li>o II linii: nanoliposomalny irynotekan + 5-FU i LV [II, B]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej.</u></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 błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (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>
<p><b>ESMO 2018 patient guide (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p>Wybór chemioterapii stosowanej u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami zależy od ich ogólnego stanu zdrowia. Pacjenci którzy są wystarczająco sprawni, aby wytrzymać terapię wielolekową, zazwyczaj są kierowani na leczenie schematem FOLFIRINOX lub nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną. Pacjenci w gorszym stanie zdrowia mogą stosować monoterapie gemcytabiną, a jeśli ich stan zdrowia wynika z choroby nowotworowej, także nab-paklitaksel w skojarzeniu z gemcytabiną. W przypadku progresji nowotworu po terapii opartej na gemcytabinie, pacjenci mogą zastosować leczenie nal-IRI w skojarzeniu z 5-FU/FA. Inne terapie może być oferowane w ramach badań klinicznych.</p> <p>Trwają badania mając na celu zidentyfikowanie nowych leków lub innych kombinacji istniejących leków poprawiających prognozy pacjentów z rakiem trzustki. Badania kliniczne zwiększają wiedzę odnośnie nowotworu i nowych leków, uczestniczenie w nich może przynieść pacjentowi wiele korzyści.</p> <p>Inhibitory PARP hamują działalność enzymów biorących udział w naprawie DNA. Rukaparyb jest inhibitorem PARP, który wydaje się być obiecujący u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA1 lub BRCA2 (Shroff 2018). Olaparyb jest innym inhibitorem PARP używanym już w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie tych z mutacją BRCA1 lub BRCA2. Trwają obecnie badania nad zastosowaniem olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami z mutacjami BRCA1 i BRCA2 (Golan 2017).</p> <p><u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej.</u></p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>
nowotwory odbytnicy / jelita grubego	
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2015 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy deklaruje brak konfliktu interesów</p>	<p>Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak dla raka okrężnicy.</p> <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</u></b></p> <p>Klasyczna chemioterapia:</p> <p>Istotnymi czynnikami branymi pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.</p> <p><b>Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LVFU-2 – folinian wapnia + fluorouracyl;</li> <li>- kapecytabina;</li> <li>- FOLFOX-4 – oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl;</li> <li>- FOLFOXIRI – irynotekan + oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl;</li> <li>- FOLFIRI – fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan;</li> <li>- CAPOX (XELOX) – kapecytabina + oksaliplatyna;</li> <li>- monoterapia irynotekaniem;</li> <li>- bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii);</li> <li>- cetuksymab z FOLFIRI;</li> <li>- panitumumab z FOLFOX-4;</li> <li>- aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>- cetuksymab (trzecia linia); - panitumumab (trzecia linia); - regorafen b.</p> <p><b>Terapie ukierunkowane molekularnie</b></p> <p>- bewacyzumab (antagonista VEGF); - cetuksymab, panitumumab (antagoniści EGFR); - aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF); - regorafen b (inhibitor wielokianzowy).</p> <p>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS dla których terapia jest nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana – 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%). Monoterapia regorafenbem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana – 6,4 wobec 5,0 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych u znacznej części chorych.</p> <p><b>Radioterapia</b></p> <p>Napromieniowanie uzupełniające operację u chorych na raka okrężnicy nie jest postępowaniem standardowym. Bardzo rzadko stosuje się napromienianie przedoperacyjne – wyłącznie u chorych z ryzykiem nieradykalnej operacji.</p> <p><u>Wytyczne nie wskazują leczenia w przypadku wystąpienia niestabilności mikrosatelitarnej.</u></p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>																								
<p><b>ESMO 2016 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka jelita grubego</b></p> <p>Testowanie obecności MSI ma mocną wartość predykcyjną do zastosowania <b>inhibitorami punktów kontrolnych</b> (ang. check-point inhibitors)* w leczenia pacjentów z przerzutowym CRC (II, B). (wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu)</p> <p>Na podstawie tabeli 7 z wytycznych ESMO 2016</p> <table border="1" data-bbox="411 1048 1449 1509"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cel leczenia</th> <th>Cytoredukcja</th> <th>Kontrola choroby (progresji)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Profil molekularny</b></td> <td colspan="2">Mutacje RAS</td> </tr> <tr> <td>I – linia</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI bewacyzumab FOLFOXIRI</td> <td>ChT+ bewacyzumab</td> </tr> <tr> <td>Podtrzymanie</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór</td> <td>FP + bevacizumab Przerwa</td> <td>FP + bevacizumab Przerwa</td> </tr> <tr> <td>II – linia</td> <td>Preferowany wybór Drugi wybór</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab</td> <td>ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab</td> </tr> <tr> <td>III - linia</td> <td>Preferowany wybór</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl</td> <td>Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl</td> </tr> </tbody> </table> <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 błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (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>	Cel leczenia		Cytoredukcja	Kontrola choroby (progresji)	<b>Profil molekularny</b>		Mutacje RAS		I – linia	Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI bewacyzumab FOLFOXIRI	ChT+ bewacyzumab	Podtrzymanie	Preferowany wybór Drugi wybór	FP + bevacizumab Przerwa	FP + bevacizumab Przerwa	II – linia	Preferowany wybór Drugi wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	III - linia	Preferowany wybór	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl
Cel leczenia		Cytoredukcja	Kontrola choroby (progresji)																						
<b>Profil molekularny</b>		Mutacje RAS																							
I – linia	Preferowany wybór Drugi wybór Trzeci wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFOXIRI bewacyzumab FOLFOXIRI	ChT+ bewacyzumab																						
Podtrzymanie	Preferowany wybór Drugi wybór	FP + bevacizumab Przerwa	FP + bevacizumab Przerwa																						
II – linia	Preferowany wybór Drugi wybór	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	ChT+ bewacyzumab FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab																						
III - linia	Preferowany wybór	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl	Regorafenib lub triflurydyna/tipiracyl																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>

ESMO – European Society for Medical Oncology; PDAC – gruczolakorak trzustki (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma); PPC – Polish Pancreatic Club. ChT – chemioterapia; FP – fluoropirymidyna; MMR – mechanizm naprawy niesparowanych zasad DNA (ang. Mismatch repair); MSI – niestabilność m krosatelitarna;

#### Rak trzustki

Żadne z wytycznych nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów trzustki. Polskie wytyczne PPC 2019 i PTOK 2015 oraz ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017 i 2019), a także wersja wytycznych dla pacjenta ESMO 2018, wskazują że w przypadku nowotworu trzustki z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX.

#### Rak odbytnicy/jelita grubego

Polskie wytyczne PTOK 2015 nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów jelita grubego. Wytyczne ESMO 2016 wskazują że wykrycie MSI jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (do inhibitorów punktów kontrolnych należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab; wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu).

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: niwolumab.

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 technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, jest niwolumab.

#### Skuteczność kliniczna komparatora

Leczenie przerzutowych nowotworów odbytnicy i trzustki jest wskazaniem off-label niwolumabu, w związku z czym ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą tej cząsteczki powyższych wskazań, nie została przedstawiona w ChPL preparatów niwolumabu.

W wytycznej klinicznej na podstawie której wybrano analizowany komparator (ESMO 2016) nie wskazano badań dla niwolumabu, w których byłby on używany w analizowanych wskazaniach.

#### *Komentarz analityka Agencji*

Rekomendacje dla niwolumabu wydano na podstawie badań dla pembrolizumabu, a rekomendacja wynika z tożsamesego mechanizmu działania obu leków (patrz ChPL Keytruda i ChPL Opdivo).



## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Keytruda, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” i B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”. Uwzględniono wskazane w zleceniu dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie, łącznie 800 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono również oszacowany na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r. koszt 3 miesięcznej terapii komparatorem: lek Opdivo (niwolumab), który jest finansowany w ramach programów lekowych B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, B.10. „Leczenie raka nerki”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych”, B.100. „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu”.

Opdivo nie jest zarejestrowane w leczeniu analizowanych wskazań. Uwzględniono wskazane w ChPL Opdivo dawkowanie dla monoterapii przeciwnowotworowej wskazań zarejestrowanych: 240 mg co 2 tygodnie – łącznie 1360 mg (3 miesiące terapii). Przyjęte zużycie Opdivo: 6 podań po 240 mg (2\*100 mg + 40 mg)].

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Keytruda i Opdivo**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
pembrolizumab		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ (brutto) <sup>A</sup> - 1 fiolka 100 mg	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r.	16 251,42 <sup>B</sup> - 1 fiolka 100 mg	130 011,36 (brutto) <sup>B</sup>
niwolumab		
według obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r.	6 708,30 <sup>B</sup> – 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 2 683,32 <sup>B</sup> – 40 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	96 599,52 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt wnioskowanej terapii na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 130 011,36 PLN brutto.

Koszt 3 miesięcy terapii komparatorem na podstawie obwieszczenia MZ wynosi 96 599,52 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące m.in. RSS.

## **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.
- Le 2020 D.T. Le, T.W. Kim, E.V. Cutsem, Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164, *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14.

### 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)
- ESMO 2018 patient guide ESMO Patient Guide Series. "Pancreatic Cancer: Guide for Patients" (2018) <https://www.esmo.org/content/download/6625/115171/1/EN-Pancreatic-Cancer-Guide-for-Patients.pdf> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- PTOK 2015 Krzakowski M. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego, Tom I: 103-206, URL: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 20.02.2018].
- ESMO 2016 Van Custem E. et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27: 1386-422.
- ESMO 2017 Glynne-Jones R. et al., Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Supplement 4): iv22–iv40.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 24.08.2020)
- ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (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.422.6.2018 Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C20) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr BIP 43/2018) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5431-43-2018-zlc>
- 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
- Smigiel 2006 R. Śmigiel, A. Stembalska, A. Stal, The Microsatellite Instability in Patients with Colon Cancer Treated in Lower Silesia, *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 29–36 ISSN 1230–025X

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 16.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: (((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Pancrea*[Title/Abstract]) OR ("Pancreas"[Mesh])) AND (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Malignanc*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh]))) OR (("Anus Neoplasms"[Mesh]) OR (((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (Malignanc*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[Mesh])) AND (("Anal Canal"[Mesh]) OR ((anus[Title/Abstract]) OR (anal[Title/Abstract])))))))) AND (("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (((((pembrolizuma*[Title/Abstract]) OR (Keytruda[Title/Abstract])) OR (MK-3475[Title/Abstract])) OR (SCH-900475[Title/Abstract])) OR (lambrolizumab[Title/Abstract]))	82