



Opinia nr 95/2019
z dnia 5 listopada 2019 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność 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.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9).

Należy wskazać, że wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów z możliwym punktem wyjścia z płuca oraz z ekspresją białka PD-L1.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie odnoszące się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, jednak jest to jedynie opis przypadku. Wskazuje on, że terapia u danej pacjentki była skuteczna. W opisie przypadku odnotowano, że leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mimo braku dowodów naukowych wyższej jakości, warto mieć na uwadze, że aktualnie są prowadzone rekrutacje do badań klinicznych, gdzie zastosowany miałby zostać pembrolizumab w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.

Jako komparator dla wnioskowanego produktu leczniczego, na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, wskazano niwolumab. Nie odnaleziono dowodów naukowych, które odnosiłyby się bezpośrednio jego zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. W związku



z powyższym włączony opis przypadku dotyczący nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z innym typem histologicznym niż wnioskowany. Terapia również była skuteczna.

Według odnalezionych wytycznych w przypadku leczenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP, ang. Cancer of unknown primary), znaczenie terapeutyczne i prognostyczne ma określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla komórek guza. Dla wskazania, którego dotyczy wnioszek 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).

Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2014, ESMO 2015, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją białka PD-L1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab), co uzasadnia zastosowanie ocenianej technologii medycznej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Należy mieć na uwadze, że kod ICD-10 C34.9 dotyczy nowotworów złośliwych oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone, natomiast wskazanie ze zlecenia odnosi się do raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia. W związku z powyższym, 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 opracowanie zostało przygotowane dla wskazania: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia z przebiegiem klinicznym choroby wskazującym na możliwy punkt wyjścia z płuca. Dodatkowo jednym z istotnych zawężeń populacji jest dodatni wynik ekspersji genu PD-L1.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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). 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.

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 oraz 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.

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).

Jako korzystne czynniki rokownicze wymienia się dobry stan sprawności, płęć 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%.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając charakter zlecenia oraz wytyczne kliniczne za technologię alternatywną w leczeniu raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia należy uznać niwolumab.

Wytyczne wskazują również na możliwe zastosowanie atezolizumabu natomiast mając na uwadze odmienny mechanizm działania oraz trwającą rekrutację do badań klinicznych II fazy, które dotycząca zastosowania wyłącznie niwolumabu lub pembrolizumabu w leczeniu CUP, atezolizumab nie został uznany jako komparator.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych;
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji;
- monoterapii 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, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;

- monoterapii 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;
- monoterapii 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;
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi \geq 10;
- monoterapii 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.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych, zatem podanie produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu będzie zastosowaniem off-label.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w nowotworze o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym:

- Gröschel 2016 – 44-letnia kobieta rasy kaukaskiej z przerzutowym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Badania histopatologiczne nierozstrzygające. Pacjentka leczona czterema cyklami doksorubicyny i ifosfamid, 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.

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 – 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 naciekaniem 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.

Dodatkowo należy zauważyć, że obecnie trwają badania kliniczne dotyczące leczenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powyższymi lekami, w tym badanie II fazy pembrolizumabu (NCT03391973 i NCT03752333) i badanie II fazy niwolumabu (NivoCUP, UMIN-CTR ID UMIN000030649).

Skuteczność

Gröschel 2016

Po 2 miesiącach leczenia wykazano regresję guza i poprawę stanu klinicznego pacjentki. Po 6 miesiącach wyniki PET wskazywały na niemal całkowitą remisję. Pacjentka pozostawała w niemal całkowitej remisji i wolna od objawów klinicznych choroby w 14 miesiącu od rozpoczęcia stosowania pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo

W opisie przypadku Gröschel 2016 wskazano jedynie, że leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda wskazują na występujące działania niepożądane podczas monoterapii pembrolizumabem:

- bardzo często ($\geq 1/10$): 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii pembrolizumabem nie została oceniona konkretnie we wnioskowanym wskazaniu przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Należy jednak wskazać, że uwzględniając dokument EMA/235911/2019 EMEA/H/C/003820 odnoszący się do stosowania produktu leczniczego Keytruda, relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania można uznać za korzystną. Dokument ten odnosi się do szerszego wskazania jakim są zaawansowane nowotwory lub nowotwory, które rozprzestrzeniły się do innych części organizmu, lub gdy nastąpił ich nawrót. Dodatkowo wskazano, że jest to lek skuteczny, gdy guz wytwarza wysoki poziom PD-L1, co jest spełnione we wnioskowanym przypadku. Należy również wskazać, że jednym ze wskazań w którym stosuje się produkt leczniczy Keytruda wg powyższego dokumentu jest niedrobnokomórkowy rak płuca.

Europejska Agencja Leków (EMA) w tak szeroko określonym wskazaniu do zastosowania uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Keytruda przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących stosowania pembrolizumabu u pacjentów z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Trwające obecnie próby kliniczne są w fazie rekrutacji.

Dodatkowo na niepewność analizy wpływają następujące ograniczenia:

- 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. Należy mieć na uwadze, że skuteczność terapii może być uzależniona od stosowanej dawki leku;
- 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 gruczolowy). Jednakże zdecydowano się przedstawić ten opis przypadku ze względu na nieodnalezienie innych dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu;
- 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 gruczolowy żołądka (Gröschel 2016), nowotwór szyi i głowy (Haratani 2019).

Efektywność technologii alternatywnych

Haratani 2019

W wyniku leczenia nastąpiła regresja guza i długotrwała kontrola choroby. Pacjentka pozostawała bez objawów progresji choroby w 7 miesiącu leczenia niwolumabem.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z danymi pochodzącymi ze zlecenia Ministra Zdrowia, koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Keytruda wynosi ████████ PLN netto (██████ PLN brutto).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 1 listopada 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego Ketruda jest taki sam jak wskazany na zleceniu Ministra Zdrowia.

Według komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ) o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za okres od stycznia do marca 2019 r., oszacowano rzeczywisty koszt płatnika ponoszony na refundację pembrolizumabu. Średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania pembrolizumabu wyniósł 6 111,76 PLN netto (6 930,73 PLN brutto). Tym samym koszt pembrolizumabu wyznaczony na podstawie Obwieszczenia MZ jest wyższy niż pochodzący komunikatu z DGL NFZ.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2. w przypadku gdy zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 albo 2, dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją

i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, o której mowa w art. 11 ustawy o refundacji, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

Oszacowany koszt 1 cyklu stosowania leku u jednego pacjenta, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu, iż w jednym cyklu pacjent wykorzysta 8 fiolek leku (rzeczywisty czas leczenia 12 tygodni), wynosi:

- zgodnie ze [REDAKTOWANE] Obwieszczeniem MZ : 119 220,67 PLN netto (135 196,24 PLN brutto);
- zgodnie z Komunikatem DGL NFZ: 55 445,85 PLN brutto.

Koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem (oszacowanej analogicznie do wniosku dla rzeczywistego czasu leczenia wynoszącego 12 tygodni), przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL wynosi:

- zgodnie z Obwieszczeniem MZ: 96 599,52 PLN brutto;
- zgodnie z Komunikatem DGL NFZ: 57 959,64 PLN brutto.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak opinii ekspertów na brak możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej, odstąpiono od oceny wpływu na system ochrony zdrowia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do przypadku leczenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (CUP):

- PTOK 2014 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
- NCCN 2019, v. 1.2020 – National Comprehensive Cancer Network;
- ESMO 2015 – European Society for Medical Oncology.

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 wnioszek 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”. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2014, ESMO 2015, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5864.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn.

zm.), na Opinii Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) oraz raportu nr OT.422.96.2019 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.