



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)
we wskazaniu:

leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.108.2019

Data ukończenia: 14 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
CHMP	Committee on Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności
CR	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CTH	Chemioterapia
DDMVAC	Schemat chemioterapii: gęsta dawka metotreksatu, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ITT	Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention to treat)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
mITT	Zmodyfikowana analiza ITT (ang. modified intention to treat)
MVAC	Schemat chemioterapii: metotreksat, winblastyna, doksorubicyna (adriamycyna)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	Progresja choroby (ang. progression disease)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	Stabilna choroba (ang. stable disease)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
TEAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse event)

Technologia

Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)

TTD

Czas do pogorszenia jakości życia (ang. time to decrease)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
1. Podsumowanie	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Problem zdrowotny	12
3.2. Technologia wnioskowana	13
3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
4. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	15
5. Analiza kliniczna	16
5.1. Opis metodyki	16
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	19
5.3. Wyniki	19
5.3.1. Analiza skuteczności	19
5.3.2. Analiza bezpieczeństwa	22
5.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
5.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej – pembrolizumabu	25
6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	30
7. Konkurencyjność cenowa	31
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	33
10. Piśmiennictwo	36
11. Załączniki	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram selekcji badań	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

02.12.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.6485.2019.2.AD

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka 4 ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

Leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65).

Typ zlecenia:

art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu

art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość brutto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (42 fiolki, 7 podań)

¹ w zleceniu MZ podano cenę brutto równą ██████████ PLN oraz cenę netto równą ██████████ PLN. Ze względu na to, iż oszacowane na podstawie wskazanych kosztów ceny opakowań jednostkowych są nieprzeliczone względem siebie przy użyciu ogólnie przyjętej marży hurtowej oraz wielkości stawki VAT dla leków, w ramach obliczeń w raporcie przyjęto koszt brutto wnioskowanej interwencji. Podany koszt brutto w przeliczeniu na opakowanie jednostkowe jest ██████████ niż cena za opakowanie jednostkowe z DGL za marzec 2019, która wyniosła 1609,99 PLN.

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.6485.2019.2.AD (data wpływu do AOTMiT 02.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab), we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało prawostronną nefrektomię oraz leczenie gamcytabiną i cisplatyną (terapia I linii choroby uogólnionej), w trakcie której stwierdzono dalszy postęp choroby.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października, produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w ramach 5 programów lekowych, w tym m.in. w programie B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”.

Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym pięciokrotnie w leczeniu raka nerki (ICD-10: C64) i raz w leczeniu raka urotelialnego: miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego, innych i nie określonych narządów moczowych (kody ICD-10 odpowiednio: C65, C66, C67, C68). Zarówno w opinii Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji objęcie refundacją leku Opdivo w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” było niezasadne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumabu z paklitaksemem, wykorzystujące model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu.

Problem zdrowotny

Rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (wywodzących się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, *urothelium*) – zaledwie około 5% przypadków raka urotelialnego dotyczy miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych. Według danych KRN, w 2016 roku odnotowano 291 przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz 145 zgonów z tej przyczyny. Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I- II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/ przerzutów odległych - poniżej 17%.

Technologie alternatywne

W wytycznych EAU z 2019 r. wskazano, że leczenie drugiego rzutu w uogólnionym raku urotelialnym górnych dróg moczowych pozostaje wyzwaniem. W wytycznych NCCN z 2019 r. zaznaczono, iż w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym/ przerzutowym górnych dróg moczowych po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny zalecany jest udział w badaniach klinicznych nowych cząsteczek. Ponadto w wytycznych NCCN wskazano, że preferowaną terapią w przypadku II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka górnych dróg moczowych, po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny, jest pembrolizumab (najwyższa siła rekomendacji), a alternatywnymi preferowanymi terapiami są: inhibitory punktów kontrolnych takie jak: atezolizumab, niwolumab, durwalumab, awelumab oraz erdafitynib u pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2.

W ramach raportu przyjęto, iż komparatorem dla niwolumabu będzie pembrolizumab z uwagi na rejestrację tego leku w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny oraz pozycjonowanie w wytycznych NCCN jako najbardziej preferowanej terapii II linii (najwyższa siła rekomendacji) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem górnych dróg moczowych, po wcześniejszym leczeniu opartym na związkach platyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo niwolumabu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których niwolumab porównano z pembrolizumabem w leczeniu II linii raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia. Odnaleziono natomiast 2 badania, w których niwolumab stosowano w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego: Checkmate 032 i Checkmate 275.

Badanie CheckMate 032 stanowi próbę kliniczną I/II fazy obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. W raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników dotyczących monoterapii niwolumabem u populacji dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (n=78). Poprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła pierwszą lub kolejną linię leczenia choroby uogólnionej lub stanowiła terapię adjuwantową lub neoadjuwantową w przypadku lokalnie zaawansowanej, nieresekcyjnej choroby, przy czym nawrót choroby nastąpił w ciągu roku od jej zakończenia. Ponadto w badaniu wzięli udział również pacjenci, którzy odmówili przyjmowania chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej lub lokalnie zaawansowanej, nieoperacyjnej.

W badaniu II fazy CheckMate 275 (n=265) populację stanowili dorośli pacjenci, z przerzutowym lub nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby przerzutowej (lub w ciągu 12 miesięcy od terapii okołoperacyjnej opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby naciekającej warstwę mięśniową).

Skuteczność kliniczna

W odnalezionych badaniach mediana całkowitego przeżycia pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła od 8,6 miesiąca (Checkmate 275) do 9,9 miesiąca (Checkmate 032), a mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio od 1,9 miesiąca do 2,8 miesiąca. Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem w powyższych badaniach, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 20% do 26%. Natomiast odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie leczonych niwolumabem wyniósł od 14 do 15%.

Ogólny stan zdrowia pacjentów w badaniu Checkmate 275 mierzony kwestionariuszem EORTC QLQ C30 ulegał stałej poprawie w miarę trwania terapii niwolumabem, natomiast jakość życia wyrażona zmianą w stosunku do wartości wyjściowych i mierzona tym samym narzędziem, utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji. Ponadto zgodnie z publikacją Sharma 2017 wyniki oceny przeprowadzonej kwestionariuszem EQ-5D wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia już w początkowej fazie terapii (po 9 tygodniach), która umacniała się do końca okresu obserwacji. Według autorów publikacji Ohyama 2019, pacjenci leczeni niwolumabem raportowali klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia w skali EQ-5D-3L w tygodniu 49. oraz w skali VAS w tygodniach 25. – 41. i 109. W wyniku przeprowadzonego dopasowania względem różnic w czasie, istotność kliniczną zachowała jedynie poprawa jakości życia w skali VAS.

Bezpieczeństwo

Z dostępnych danych wynika, że w badaniu Checkmate 275 odnotowano 138 zgonów (51%), z czego 121 (88%) było związanych z progresją choroby. Natomiast w badaniu Checkmate 032 zmarło 37 (47%) pacjentów, w tym 31 zgonów było w związku z progresją choroby. W powyższych badaniach zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u od 69% do 85% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 12% pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w powyższych badaniach wystąpiły u 4-8% chorych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia nasilenia podczas terapii niwolumabem były: podwyższony poziom enzymów: lipazy, amylazy oraz wysypka, zmęczenie, duszności i biegunka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo pembrolizumabu

W ramach oceny efektywności klinicznej pembrolizumabu do raportu włączono publikacje dotyczące badania RCT prowadzonego w trybie otwartym Keynote-045, stanowiącego badanie rejestracyjne pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny. W powyższym badaniu pembrolizumab otrzymało 270 pacjentów, a pacjenci z rakiem górnego odcinka dróg moczowych (rak miedniczki nerkowej, rak moczowodu) stanowili 14,1% tej grupy. Pacjenci, którzy otrzymali pembrolizumab jako II linię leczenia systemowego stanowili 68% badanej grupy. Komparatorem w badaniu była chemioterapia z zastosowaniem leku z wyboru lekarza: docetaksel, paklitaksel lub winflunina.

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem wyniosła 10,1 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji 2,1 miesiąca. Przeżycie całkowite w grupie chorych z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód) było zbliżone z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. W grupie leczonych pembrolizumabem obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 21% pacjentów.

Jakość życia w badaniu Keynote-045 mierzono za pomocą kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D. Jakość życia pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem była stabilna i nie uległa pogorszeniu w okresie obserwacji.

W powyższym badaniu w grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano 13 (4%) zgonów, których przyczyną były zdarzenia niepożądane. Cztery z nich zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93% pacjentów leczonych pembrolizumabem, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 62% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 10% chorych leczonych pembrolizumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii pembrolizumabem były: świąd, zmęczenie, nudności.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej dla niwolumabu w ramach raportu ograniczono się do oszacowania kosztu terapii na 1 pacjenta. Ponadto odstąpiono od oszacowania kosztu stosowania leku Opdivo na podstawie danych DGL z uwagi na fakt, że cena leku Opdivo oszacowana na ich podstawie była [REDAKTOWANO] od oszacowanej na podstawie danych ze zlecenia MZ.

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta lekiem Opdivo z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia MZ wynosi ok. 112,7 tys. PLN, a koszt terapii lekiem Keytruda z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia MZ wynosi ok. 169,0 tys. PLN. Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta lekiem Opdivo na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi ok. [REDAKTOWANO] PLN, a koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda z uwzględnieniem cen z DGL za marzec 2019 r. wynosi ok. 69,4 tys. PLN.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.6485.2019.2.AD (data wpływu do AOTMiT 02.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fiolka 4 ml

we wskazaniu: leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65). W zleceniu doprecyzowano, że dotychczasowe leczenie choroby uogólnionej obejmowało terapię cisplatiną i gamcytabiną, w trakcie której stwierdzono progresję choroby.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r., produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w ramach 5 programów lekowych:

- B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”,
- B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”,
- B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

Należy nadmienić, że do programu lekowego B.10 kwalifikowani są wyłącznie pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym.

Produkt leczniczy Opdivo był przedmiotem oceny Agencji wielokrotnie, w tym pięciokrotnie w leczeniu raka nerki (ICD-10 C64), a raz w leczeniu raka urotelialnego: miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego, innych i nieokreślonych narządów moczowych (kody ICD-10 odpowiednio: C65, C66, C67, C68).

Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji dotyczące objęcia refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” było negatywne z uwagi na budzące wątpliwości porównanie pośrednie niwolumabu z paklitakselem, wykorzystujące model regresji, co wpływa na wiarygodność wyników i możliwość ich przełożenia na praktykę kliniczną, niewielką różnicę mediany czasu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji pomiędzy grupami, a także wysokie koszty stosowania niwolumabu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 r., Rekomendacja Prezesa nr 31/2018 r. z dnia 11 kwietnia 2018 r.).

Wyniki ocen Agencji dotyczących objęcia refundacją leku niwolumab w leczeniu raka nerki (ICD-10 C64) przedstawiono poniżej:

- 2016 r. – ocena stosowania leku w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C64)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji nie rekomendowali finansowania ze środków publiczny produktu leczniczego Opdivo w analizowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2016 z dnia 21 listopada 2016 r., Rekomendacja Prezesa Agencji nr 71/2016 z dnia 22 listopada 2016);
- 2019 r. – ocena stosowania leku w III linii leczenia raka nerki (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali refundację leku Opdivo we wskazaniu powyżej (Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2019 z dnia 15 lipca 2019 r., Rekomendacja Prezesa nr 56/2019 r. z dnia 18 lipca 2019 r.);
- 2019 r. – ocena stosowania leku w III lub kolejnej linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki w stadium rozsiewu (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali refundację leku Opdivo w ww. wskazaniu za zasadną (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2019 z dnia 30 lipca 2019 r., Rekomendacja Prezesa nr 59/2019 r. z dnia 31 lipca 2019 r.);
- 2019 r. – ocena stosowania leku w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali, iż zasadnym jest refundowanie leku

Opdivo we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2019 z dnia 2 grudnia 2019 r., Rekomendacja Prezesa nr 105/2019 r. z dnia 4 grudnia 2019 r.);

- 2019 r. – ocena stosowanie leku w I linii leczenia rozlanego rak nerki (ICD-10: C64) w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji pozytywnie zaopiniowali refundację produktu leczniczego Opdivo w analizowanym wskazaniu (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 374/2019 z dnia 18 listopada 2019 r., Rekomendacja Prezesa nr 104/2019 r. z dnia 20 listopada 2019 r.).

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Pierwotne raki miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to nowotwory wywodzące się najczęściej z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium).

Epidemiologia

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) to jeden z rzadziej występujących raków urotelialnych (zaledwie około 5% diagnoz raków urotelialnych dotyczy miedniczki nerkowej, moczowodu oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych).

Według danych KRN, w 2016 roku odnotowano 291 przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz 145 zgonów z tej przyczyny. W 2016 r. standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,39, a standaryzowany współczynnik zgonu 0,16. Szczyt zachorowań wśród kobiet przypada na 60-75 r.ż., a wśród mężczyzn na 65-79 r.ż.

Etiologia i patogenez

Etiologia nie jest w pełni poznana. Rak urotelialny miedniczki nerkowej częściej rozwija się u osób z nefropatią bałkańską (guzy mnogie lub obustronne), nefropatią arystocholową oraz nefropatią analgetyczną. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy również osób palących tytoń oraz mających zawodowy kontakt z barwnikami anilinowymi.

Obraz kliniczny

Dominującym objawem choroby jest krwiomocz, który występuje u ponad 75% chorych. Ból o charakterze kolki nerkowej, występujący u mniej niż 40% chorych, świadczy o utrudnieniu odpływu moczu związanym z obecnością skrzepów krwi lub nacieku nowotworowego w moczowodach. U 10-20% chorych w badaniu przedmiotowym stwierdza się obecność guza – oznacza to masy nowotworowe lub wodonercze.

Do badań pomocniczych zalicza się:

- 1) tomografię komputerową z użyciem środka cieniującego (w celu identyfikacji nawet niewielkich guzów miedniczki nerkowej oraz przerzutów),
- 2) urografię lub pielografię wstępującą (aby uwidocznić ubytek zacienienia w miedniczce nerkowej, moczowodzie, a czasem wodonercze),
- 3) ureteroskopię (w celu uwidocznienia guza i pobrania materiału tkankowego do badania histologicznego),
- 4) badanie histologiczne wycinka guza (jest to podstawa rozpoznania choroby).

Stopień zaawansowania raka miedniczki nerkowej określa się następująco:

- I – rak o charakterze brodawczaka bez naciekania tkanek otaczających,
- II – rak ograniczony do blaszki właściwej,
- III – rak obejmujący mięśniówkę miedniczki,
- IV – rak naciekający sąsiednie tkanki lub z przerzutami odległymi.

W chorobie zaawansowanej zazwyczaj obserwuje się przerzuty do płuc, wątroby, kości i okolicznych węzłów chłonnych.

Leczenie

W Internie Szczeklika z 2018 r. podano, iż leczeniem z wyboru jest radykalna nefrektomia z usunięciem moczowodu oraz części pęcherza moczowego przy ujściu moczowodu, wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. W przypadku choroby zaawansowanej lub wznowy stosuje się chemioterapię (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna (adriamycyna), cisplatyna – schemat MVAC) lub radioterapię.

NCCN w wytycznych z 2019 r. w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka górnych dróg moczowych w pierwszej linii leczenia systemowego u pacjentów, którzy mogą stosować terapię opartą na związkach cisplatyny zaleca gemcytabinę z cisplatyną lub DDMVAC (gęsta dawka metotreksatu,

winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) ze wsparciem czynników wzrostu, a u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować terapii opartej na związkach cisplatyny preferowane schematy to: gemcytabina z karboplatiną, atezolizumab, pembrolizumab, a także gemcytabina w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitaksem, zaś w niektórych przypadkach ifosfamid z doksorubicyną i gemcytabiną. W drugiej linii leczenia systemowego (po związkach platyny) NCCN zaleca udział w badaniach klinicznych dla nowych cząsteczek. Preferowanym schematem leczenia pacjentów, którzy wcześniej stosowali związki oparte na platynie, jest pembrolizumab, (zalecany z siłą rekomendacji 1, co oznacza konsensus ekspertów w oparciu o dowody wysokiej jakości). Alternatywne schematy preferowane obejmują zastosowanie immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych (atezolizumab, niwolumab, durwalumab, awelumab) lub erdafitynibu u pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2. Inne zalecane schematy to paklitasel lub docetaksel oraz gemcytabina. W zależności od wcześniejszego leczenia, w niektórych okolicznościach mogą być przydatne również: ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina, gemcytabina i paklitasel, gemcytabina i cisplatyna, DDMVAC ze wsparciem czynnika wzrostu. Powyższe terapie zalecane są z siłą rekomendacji 2A, co oznacza konsensus ekspertów w oparciu o dowody niższej jakości.

Rokowanie

Odsetek przeżyć 5-letnich pacjentów z rakiem miedniczki nerkowej i moczowodu w stopniu I-II wynosi 40-87%, w stopniu III-IV poniżej 33%, a w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych/ przerzutów odległych – poniżej 17%.

Źródło: Szczeklik 2018, NCCN 2019

3.2. Technologia wnioskowana

3.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fio ka 4 ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC17 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie raka urotelialnego miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia u pacjentów w II linii leczenia (ICD-10: C65)
Dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie – dawka stała „flat dose” niezależna od powierzchni ciała czy masy pacjenta
Droga podania	Podanie dożylnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAB), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

3.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015, EMA Data rejestracji w leczeniu raka urotelialnego: 21 kwietnia 2017 r.
Zarejestrowane	Czerniak

wskazania do stosowania	<p>OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, cHL)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa i skutecznego stosowania produktu leczniczego	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest wprowadzić każdym z państw członkowskich program edukacyjny. Celem programu edukacyjnego jest m.in.: zwiększenie wiedzy o istnieniu potencjalnych immunologicznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Opdivo i o sposobach postępowania w przypadku ich wystąpienia.</p>

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

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

W toku prac nad raportem nie uzyskano opinii eksperckich, na których podstawie można byłoby ustalić istotność rozważanego stanu klinicznego.

5. Analiza kliniczna

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 11.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w stadium uogólnienia po wcześniejszej terapii schematem zawierającym pochodne platyny

Interwencja: niwolumab stosowany w II linii leczenia w dawce zgodnej z ChPL: 240 mg podawany we wlewie dożylnym co 2 tygodnie

Komparator: pembrolizumab stosowany w II linii leczenia w dawce zgodnej z ChPL, tj. 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie lub 400 mg we wlewie dożylnym co 6 tygodni

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

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

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

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących wyłącznie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia po wcześniejszej chemioterapii schematem zawierającym związki platyny. Odnaleziono natomiast i włączono do analizy dwa badania jednoramienne dla niwolumabu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego:

- Checkmate 032 (publikacje pełnotekstowe: Sharma 2016, Sharma 2019),
- Checkmate 275 (publikacje pełnotekstowe: Sharma 2017, Ohyama 2019; abstrakt konferencyjny: Necchi 2017).

Badanie CheckMate 032 stanowi próbę kliniczną obejmującą zastosowanie niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w różnych nowotworach litych w stadium zaawansowanym lub przerzutowym. W publikacjach Sharma 2016 i Sharma 2019 opisano wyniki monoterapii niwolumabem wybranej kohorty, tzn. dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego i cewki moczowej), u których doszło do postępu choroby po poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (n=78). Poprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowiła pierwszą lub kolejną linię leczenia choroby uogólnionej lub stanowiła terapię adjuwantową lub neoadjuwantową w przypadku lokalnie zaawansowanej, nieresekcyjnej choroby, przy czym nawrót choroby nastąpił w ciągu roku od jej zakończenia. Ponadto w badaniu wzięli udział również pacjenci, którzy odmówili przyjmowania chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej lub lokalnie zaawansowanej, nieoperacyjnej.

W badaniu CheckMate 275 (n=265) populację stanowili dorośli pacjenci, z przerzutowym lub nieoperacyjnym, lokalnie zaawansowanym rakiem urotelialnym, którego postęp (progresja lub nawrót) wystąpił pomimo wcześniejszego leczenia co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby przerzutowej (lub w ciągu 12 miesięcy od terapii okołoperacyjnej opartej na pochodnych platyny w przypadku choroby naciekającej warstwę mięśniową).

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych do opracowania badań: Checkmate 032 oraz Checkmate 275.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 032 (Sharma 2016, Sharma 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb	Wieloośrodkowe, otwarte badanie I/II fazy, <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> NIWO: niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie;* <u>Okres obserwacji:</u> Minimum: 37,7 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż. (w ramach publikacji Sharma 2016 i Sharma 2019 ograniczono się do raka urotelialnego miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza lub cewki moczowej); z postępującą chorobą po leczeniu przynajmniej jednym schematem opartym na pochodnych platyny w ramach chemioterapii raka przerzutowego lub nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego pacjenci z nawrotem choroby w ciągu 1 roku od zakończenia neoadjuwantowej lub adjuwantowej terapii platyną pacjenci, którzy odmówili leczenia raka przerzutowego lub nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego w postaci standardowej chemioterapii; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; Choroba potwierdzona rezonansem magnetycznym lub tomografią komputerową; Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych zrobionych min 14 dni przed podaniem niwolumabu znajdujące się w dopuszczalnych normach, tj.: liczba białych krwinek, neutrofilii, płytek krwi, hemoglobina, kreatynina w surowicy, aminotransferaza alaninowa, aminotransferazy asparaginianowa, całkowita bilirubina, albumina, lipaza oraz amylaza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Stan sprawności wg ECOG >2; Aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych; Poważne lub niekontrolowane zaburzenia; Stwierdzenie lub podejrzenie choroby autoimmunologicznej obecnie lub w przeszłości (oprócz bielactwa, cukrzycy typu I, nieznacznej niedoczynności tarczycy związanej z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy lub chorób, których nawrotu nie spodziewa się bez wystąpienia odpowiednich czynników zewnętrznych); konieczność stosowania immunosupresyjnych dawek systemowych kortykosteroidów przez ≥ 2 tyg. przed podaniem niwolumabu; wcześniejsze leczenie eksperymentalnymi szczepionkami przeciwnowotworowymi lub szlaku punktów kontrolnych. 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ORR) definiowana jako liczba pacjentów z najlepszą odpowiedzią w postaci całkowitej lub częściowej, która została potwierdzona w drugim badaniu nie wcześniej niż 4 tyg. po pierwszym stwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi; <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia w ciągu pierwszych 12 tyg.; Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Checkmate 275 (Sharma 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb</p>	<p>Wieloośrodkowe, jednoramiennie, otwarte badanie II fazy, <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIWO: niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie; <p><u>Okres obserwacji:</u> Minimum: 21 mies.</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> N=78</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 roku życia; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy lub nieoperacyjny rak urotelialny; Progresja lub nawrót choroby podczas lub po zakończeniu chemioterapii choroby przerzutowej opartej na pochodnych platyny lub w ciągu 12 mies. względem terapii adjuwantowej choroby naciekającej warstwę mięśniową opartej na pochodnych platyny; Stan sprawności wg ECOG od 0 do 1 pkt.; Paliatywna radioterapia zakończona na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem leku; Podstawowa ocena laboratoryjna w celu określenia kwalifikowalności: białe komórki krwi, neutrofile, płytki krwi, hemoglobina, aminotransferaza alaninowa, bilirubina, stężenie kreatyniny w ciągu 14 dni przed podaniem niwolumabu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stan sprawności wg ECOG >2; Pacjenci z przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej; Pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 2 linie chemioterapii i mieli przerzuty do wątroby; Inny nowotwór, który pojawił się w ciągu ostatnich 3 lat; Poważne lub niekontrolowane zaburzenia medyczne, choroby autoimmunologiczne: (z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, nieznacznej niedoczynności tarczycy związanej ze schorzeniem autoimmunologicznym wymagającej jedynie terapii hormonozastępczej, łuszczycy niewymagającej terapii układowej lub chorób, których nawrotu nie spodziewa się bez wystąpienia odpowiednich czynników zewnętrznych); Immunosupresyjne leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami w ciągu 14 dni przed badaniem; Leczenie za pomocą jakiegokolwiek chemioterapii lub radioterapii w ciągu 28 dni przed badaniem; Pacjenci z przerzutami do mózgu ze stopniem neuropatii ≥ 2. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=270</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako liczba pacjentów z potwierdzoną najlepszą odpowiedzią w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane; Przeżycie całkowite (OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Jakość życia.

* w badaniu Checkmate 032 oceniano również grupę pacjentów przyjmujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, ale wyniki z tego ramienia przedstawione są w osobnej publikacji

5.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość badań oceniono za pomocą skali NICE. Każde z badań oceniono na 6 pkt w 8-punktowej skali. W obu badaniach punktów nie przyznano za brak opisu włączania pacjentów do badania oraz nieprospektywny sposób gromadzenia danych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena badań jednoramiennych Checkmate 032 i Checkmate 275 wg skali NICE

Pytanie	Checkmate 032	Checkmate 275
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	TAK
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	TAK
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	NIE	NIE
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	TAK
Podsumowanie wyników	6/8	6/8

Ponadto analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z pembrolizumabem w analizowanej populacji oraz w szerszej populacji pacjentów z rakiem urotelialnym;
- brak badań, w których niwolumab stosowany był wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia po wcześniejszej terapii schematem zawierającym pochodne platyny;
- brak jest danych jaki odsetek pacjentów w zakwalifikowanych badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275 stanowili pacjenci z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej;
- w badaniu Checkmate 032 jedynie 27/78 (34,6%), a w badaniu Checkmate 275 114/270 (42%) chorych było leczonych niwolumabem w II linii leczenia choroby przerzutowej. Pozostali pacjenci przeszli więcej niż 1 linię terapii (odpowiednio 65% i 29% w badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275) lub w przypadku badania Checkmate 275 29% chorych nie stosowało wcześniej żadnej terapii w tym stadium choroby;
- dawkowanie niwolumabu we włączonych badaniach było zależne od masy ciała pacjenta i wynosiło 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Wg informacji ze zlecenia MZ przewidziane dawkowanie ocenianego leku jest zgodne z ChPL Opdivo i wynosi 240 mg co 2 tygodnie, w związku z czym istnieje możliwość, że pacjenci uczestniczący w badaniach Checkmate 032 i Checkmate 275 otrzymywali niższą lub wyższą dawkę niwolumabu względem ocenianej, co mogło mieć przełożenie na obserwowaną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

5.3. Wyniki

5.3.1. Analiza skuteczności

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

W badaniach dotyczących stosowania niwolumabu mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła od 8,6 miesiąca do 9,9 miesiąca.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności– przeżycie całkowite (OS)

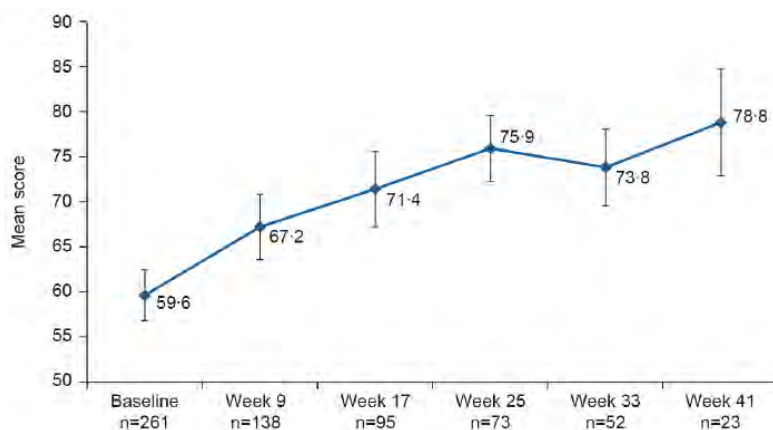
Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
OS	Niwolumab	Checkmate 032	minimum 37,7	9,9 (7,3; 21,1)	78
		Checkmate 275	minimum: 21	8,6 (6,1; 11,3)	270

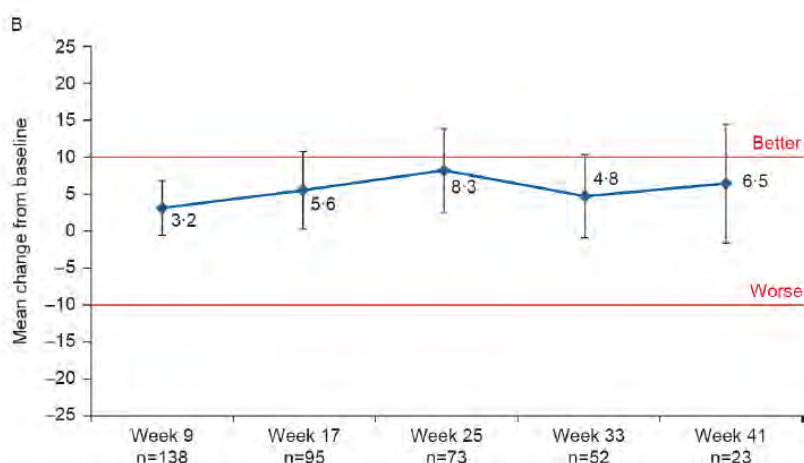
Jakość życia

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów leczonych niwolumabem badano wyłącznie w badaniu Checkmate 275. Do pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D z wizualną skalą analogową (VAS). Pierwsze badanie kwestionariuszowe przeprowadzono jeszcze przed podaniem 1 dawki leku, potem co 4. cykl do 48. tygodnia, a następnie w każdym 6. cyklu do wystąpienia progresji choroby lub przerwania leczenia (w zależności od tego, co nastąpi później).

EORTC QLQ-C30 to kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Z wyjątkiem ogólnego stanu zdrowia i jakości życia, odpowiedzi na wszystkie pytania punktowane są 4-punktowymi skalami od 1 (bez objawów) do 4 (mocno nasilone). Ogólny stan zdrowia i jakość życia to skale 7-punktowe. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 były liniowo przekształcane na skalę od 0 do 100 tak, aby wyższa wartość uzyskana na skali oznaczała większe nasilenie badanej cechy.

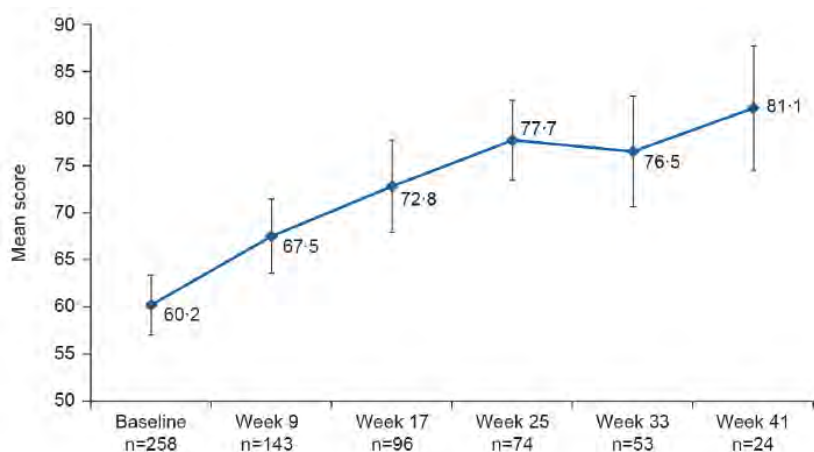
Spośród wyników mierzonych kwestionariuszem QLQ-C30 w badaniu Checkmate 275 przedstawiono jedynie te dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia. Wyniki podano za okres pierwszych 41 tygodni ze względu na małą grupę badanych uczestniczących w późniejszych wizytach. Ogólny stan zdrowia (rys. 1) ulegał stałej poprawie w miarę postępu terapii niwolumabem, natomiast jakość życia mierzona zmianą w stosunku do wartości wyjściowych (rys. 2) utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały okres obserwacji. Zmiana o 10 punktów oznaczała w przypadku wyników tego kwestionariusza klinicznie znaczącą zmianę.

Rysunek 1. Ogólny stan zdrowia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza QLQ-C30

Rysunek 2. Jakość życia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza QLQ-C30

EuroQoL EQ-5D jest znormalizowanym kwestionariuszem do stosowania jako miara zgłaszanego przez pacjenta ogólnego stanu zdrowia. Zawiera 5 domen (mobilność, samoopieka, zwykle czynności, ból/dyskomfort, lęk) oraz wizualną skalę analogową do oceny odczuwanego bólu. Skala VAS kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia. Kluczowa zmiana wynosiła co najmniej 7 punktów.

Wyniki mierzone kwestionariuszem EQ-5D (rys. 3) wykazały istotną klinicznie poprawę jakości życia w początkowej fazie terapii (do 9 tygodnia) i ulegały poprawie do końca okresu obserwacji.

Rysunek 3. Jakość życia pacjentów w badaniu Checkmate 275 wg kwestionariusza EQ-5D VAS

W abstrakcie Necchi 2017 podano pełniejsze wyniki badania Checkmate 275 dotyczące wpływu niwolumabu na jakość życia mierzoną przy użyciu kwestionariuszy QLQ-C30 i EQ-5D-3L oraz wizualnej skali analogowej (VAS). Przedstawiono w nim wyniki wg skal mierzących funkcjonowanie społeczne i emocjonalne. Wynika z nich, że istotne klinicznie gorsze wyniki odnotowano jedynie w obszarze dotyczącym funkcji poznawczych, natomiast w pozostałych obszarach różnice pozostały stabilne, bez istotnie klinicznej zmiany.

Według autorów publikacji Ohyama 2019, pacjenci leczeni niwolumabem raportowali klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia w skali EQ-5D-3L w tygodniu 49. oraz w skali VAS w tygodniach 25. – 41. i 109. W wyniku przeprowadzonego dopasowania względem różnic w czasie, istotność kliniczną zachowała jedynie poprawa jakości życia w skali VAS.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniach włączonych do analizy, dotyczących populacji leczonych niwolumabem, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła od 1,9 miesiąca do 2,8 miesiąca.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
PFS	Niwolumab	Checkmate 032	minimum 37,7	2,8 (1,5; 5,3)	78
		Checkmate 275	minimum: 21	1,9 (1,9; 2,3)	270

Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem, u których zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie wyniósł od 20% do 26%. Natomiast odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie leczonych niwolumabem wyniósł 14-15%.

ORR w ocenie komitetu centralnego w badaniu Checkmate 032 dotyczyło takiej samej liczby pacjentów jak w ocenie badacza. Wyniki badania Checkmate 275 w publikacji Ohyama 2019 podano dla oceny komitetu centralnego.

Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Shama 2016 wynikiem istotnym klinicznie jest osiągnięcie ORR \geq 25%. Natomiast w publikacji Sharma 2017 jako istotną poprawę względem skuteczności chemioterapii w ocenianym wskazaniu uznano osiągnięcie dolnego poziomu ufności dla ORR > 10%.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies]	n (%)	N
ORR*	Niwolumab	Checkmate 032	minimum 37,7	20 (25,6, 95%CI: 16,4; 36,8)	78
		Checkmate 275	minimum: 21	55 (20,4, 95%CI: 15,7; 25,7)	270
PR	Niwolumab	Checkmate 032	minimum 37,7	12 (15,4)	78
		Checkmate 275	minimum: 21	38 (14,1)	270

* definiowana jako najlepsza odpowiedź: całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1

Skróty: ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. - overall response rate), PR - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. - partial response)

5.3.2. Analiza bezpieczeństwaZgony

Dane dotyczące zgonów dotyczą krótszego okresu obserwacji niż dane dla skuteczności leczenia i pochodzą z publikacji Sharma 2016 i Sharma 2017 odpowiednio dla badania Checkmate 032 i Checkmate 275 (brak analogicznych danych w publikacjach Sharma 2019 i Ohyama 2019).

W badaniu Checkmate 275 wśród 270 pacjentów leczonych niwolumabem raportowano 138 zgonów (51%), z czego 121 (88%) było związane z progresją choroby. Natomiast z opisu w publikacji Sharma 2016 (badanie Checkmate 032) wynika, że 37 z 78 (47%) pacjentów zmarło, w tym 31 w związku z progresją choroby.

Wg danych przedstawionych w odpowiednich publikacjach, 2 zgony w badaniu Checkmate 032 i 3 zgony w badaniu Checkmate 275 były zakwalifikowane jako związane z leczeniem niwolumabem.

Zdarzenia niepożądane

W badaniach dotyczących pacjentów leczonych niwolumabem zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u od 69% do 85% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu Checkmate 032 wystąpiły u 12% pacjentów. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4-8% chorych.

Tabela 8. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Checkmate 032 N=78	Checkmate 275 N=270
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	66/78 (84,6)	186/270 (68,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	9/78 (11,5)	b.d.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	3/78 (3,8)*	22/270 (8,1)

*dotyczy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane 3. i 4. związane z leczeniem stopnia występujące w badaniach Checkmate 032 (w publikacji Shama 2019 przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 10\%$ chorych) oraz Checkmate 275 (w publikacji Ohyama 2019 przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 5\%$ chorych) wśród pacjentów leczonych niwolumabem. Najczęściej były to podwyższony poziom enzymów: lipazy, amylazy oraz wysypka, zmęczenie, duszności i biegunka.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

Zdarzenie niepożądane	n (%)	
	Checkmate 032 N=78	Checkmate 275 N=270
Zmęczenie	2 (3)	5 (2)
Wysypka	3 (4)	3 (1)
Podwyższony poziom lipazy	5 (6)	10 (4)
Biegunka	b.d.	7 (3)
Podwyższony poziom amylazy	4 (5)	8 (3)
Duszności	2 (3)	b.d.
Nudności	1 (1)	1 (<1)
Podwyższony poziom AST	1 (1)	b.d.
Anemia	1 (1)	b.d.
Gorączka	b.d.	1 (<1)
Zapalenie płuc	b.d.	3 (1)
Zapalenie jamy ustnej	b.d.	1 (<1)

AST – aminotransferaza asparaginianowa

Źródło: raport nr OT.4331.2.2018, Sharma 2016, Sharma 2017, Sharma 2019, Ohyama 2019

5.3.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

Do działań niepożądanych leczenia niwolumabem występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: neutropenia, biegunka, nudności, wysypka, świąd, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia oraz hiponatremia.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy, niedoczynność i nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból i zawroty głowy, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, gorączka, obrzęk (w tym obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia oraz zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo:

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., niedoczynności przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4.,
- innych działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3. i 2., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

Należy wstrzymać podawanie dawek leków do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 2.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, niedoczynności przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzycy stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

Rak urotelialny

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących raka urotelialnego. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

5.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnej – pembrolizumabu

Ze względu na fakt, że w wytycznych NCCN z 2019 r. preferowanym schematem leczenia raka górnych dróg moczowych jest pembrolizumab (siła rekomendacji I), a ponadto pembrolizumab jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny, w ramach niniejszej analizy pembrolizumab został uznany za komparator.

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badania rejestracyjnego pembrolizumabu dla powyższego wskazania (Keynote-045). W badaniu Keynote-045 wzięli udział dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją choroby zaawansowanej po chemioterapii opartej na związkach platyny lub nawrotem choroby w ciągu 12 miesięcy po leczeniu chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową opartą na związkach platyny.

Tabela 10. Charakterystyka rejestracyjnego badania pembrolizumabu (Keynote-045)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-045 (28 publikacji, główna publikacja z badania to Bellmunt 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy.</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie</p> <p><u>Komparator:</u> Chemioterapia z zastosowaniem leku z wyboru lekarza: docetaksel, paklitaksel lub winflunina, podawana w infuzji co 3 tygodnie.</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, decyzji badacza o przerwaniu leczenia lub momentu zakończenia 2-letniej terapii pembrolizumabem (dotyczy wyłączenie ramienia pembrolizumabu).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> W ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie dla poniższych okresów: Okres: mediana (zakres) I: 14,1 mies. (9,9–22,1) II: 18,5 mies. (14,2–26,5) III: 22,5 mies. (18,5–30,5) IV: 27,7 mies. (bd)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Pembrolizumab: mediana 3,5 (<1–20,0) mies. [Analiza I] Chemioterapia: mediana 1,5 (<1–14,2) mies. [Analiza I]</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; potwierdzony cytologicznie lub histologicznie rak urotelialny miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego lub cewki moczowej; rak przejściowokomórkowy lub przeważający rak przejściowokomórkowy; progresja choroby po leczeniu CTH opartym o związek platyny w stadium zaawansowanym choroby lub nawrót choroby w ciągu 12 mies. po leczeniu CTH adjuwantową lub neoadjuwantową opartą o związku platyny; pacjent po nie więcej niż 2 liniach CTH stosowanych w stadium zaawansowanym (przerzutowym) choroby; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v. 1.1; wynik w skali ECOG 0,1 lub 2; <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> łącznie: wynik w skali ECOG 2 oraz jeden lub więcej niekorzystnych czynników prognostycznych dla II linii terapii, m.in. poziom Hb < 10 g/dl, obecność przerzutów w wątrobie, otrzymanie ostatniej dawki chemioterapii < 3 mies. przed rozpoczęciem badania; wcześniejsza terapia z wykorzystaniem inhibitorów receptorów programowanej śmierci (anty PD-1, anty-PDL-1) lub przeciwciał skierowanych przeciwko anty-CTLA-4; aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca stosowania leczenia systematycznego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub ciężka choroba autoimmunologicznej/zespół wymagające leczenia systemowego lub immunosupresantów; przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub/i nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; <p><u>Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab: 270</u></p> <p>W tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem górnego odcinka dróg moczowych: 38 (14,1%), 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS). <p><u>Drużorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z obecnością przerzutów: 260 (96%), pacjenci po I linii leczenia: 183 (68%), pacjenci po co najmniej I linii leczenia 238 (88%) Wiek (mediana) : 67 lat, zakres 29-88	

Skróty: OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, CTH - chemioterapia

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT, ang. intention to treat) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT, ang. modified ITT).

Istotne klinicznie punkty końcowe

Wyniki dotyczące całkowitej populacji badania

Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji w badaniu Keynote-045 (analiza IV; mediana 27,7 miesiąca) wskazują, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem wyniosła 10,1 miesiąca.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu na podstawie badania Keynote-045 – przeżycie całkowite w ocenie badacza

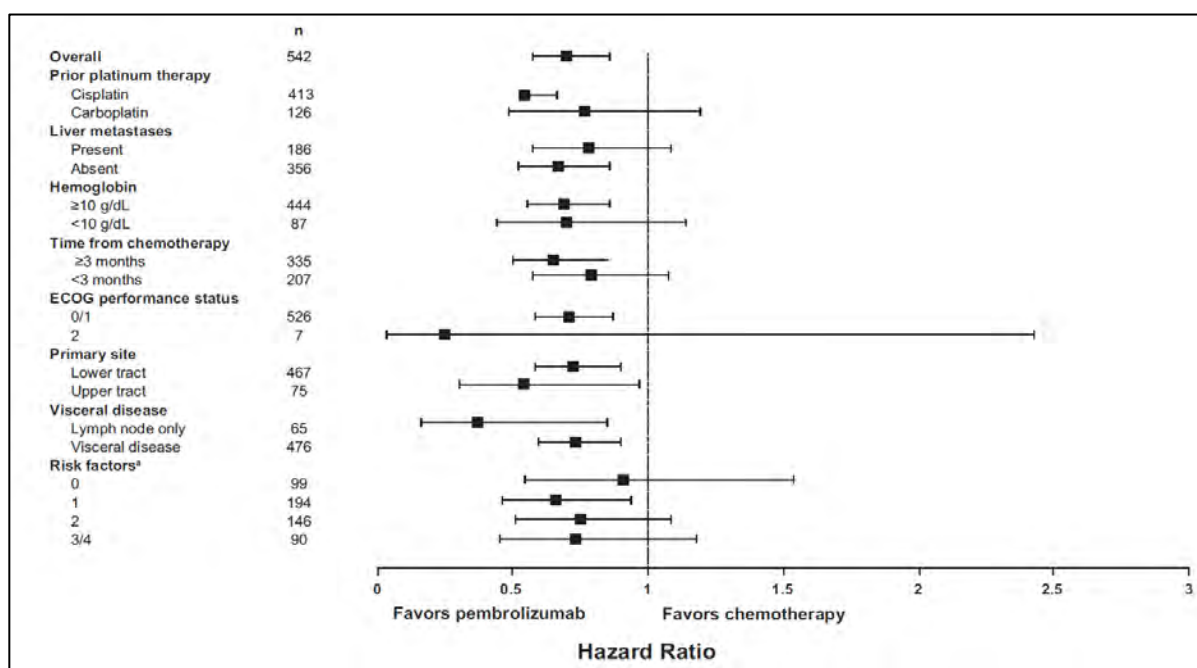
Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
OS	Pembrolizumab	Keynote 045	mediana: 27,7	10,1 (8,0; 12,3)	270

Skróty: OS - przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące pacjentów z rakiem górnych dróg moczowych

W publikacji De Wit 2017b (poster konferencyjny) przedstawiono wyniki OS z podziałem na podgrupy według charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania. Skuteczność kliniczna w zakresie OS pembrolizumabu w grupie chorych z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych (miedniczka nerkowa, moczowód) była zbliżona z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Szczegóły przedstawia rycina poniżej.

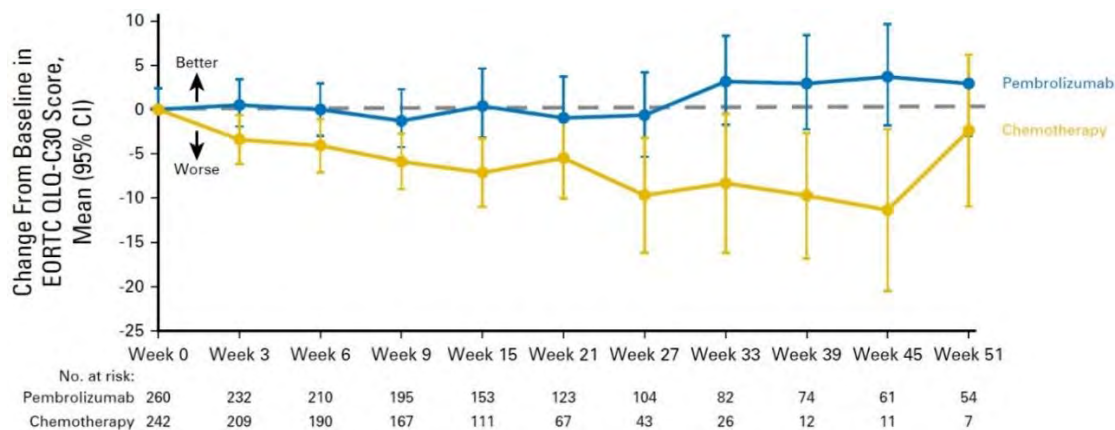
Rysunek 4. Przeżycie całkowite pacjentów w podziale na podgrupy w badaniu KEYNOTE-045 dla porównania PEM względem CTH (Analiza III) [źródło: De Wit 2017b]



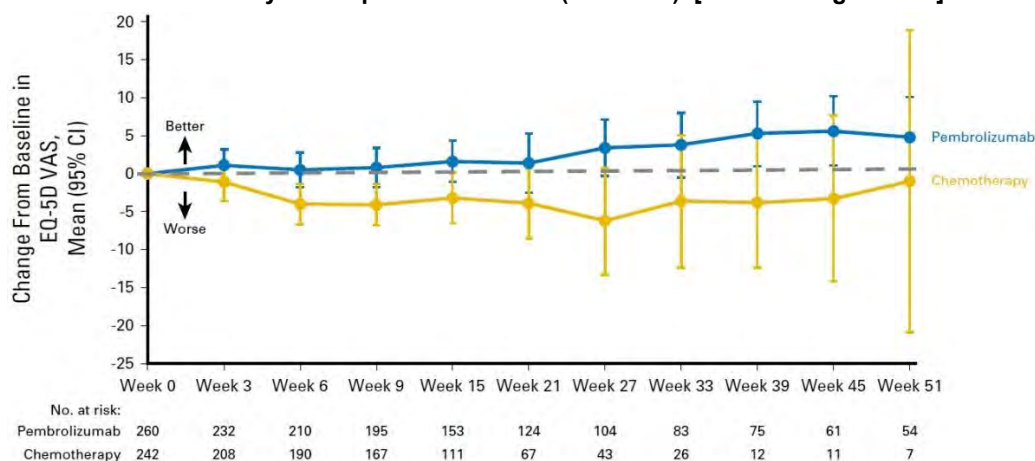
Jakość życia

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariuszy: EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D. Jakość życia u pacjentów leczonych pembrolizumabem była stabilna i nie uległa pogorszeniu w całym okresie obserwacji. Szczegóły przedstawiają wykresy poniżej. Nie odnaleziono wyników dotyczących jakości życia przedstawionych w podgrupach z wyodrębnioną grupą chorych z rakiem górnego odcinka dróg moczowych.

Rysunek 5. Zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045. Kolorem niebieskim oznaczono wynik dla pembrolizumabu (Analiza II.) [źródło: Vaughn 2018]



Rysunek 6. Zmiana jakości życia w skali EQ-5D VAS względem wartości wyjściowej w badaniu KEYNOTE-045. Kolorem niebieskim oznaczono wynik dla pembrolizumabu (Analiza II.) [źródło: Vaughn 2018]



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia u chorych z rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem.

Tabela 12. Wyniki oceny jakości życia chorych leczonych pembrolizumabem z powodu raka urotelialnego w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	miara wyniku	wynik	N
Czas do pogorszenia (TTD) jakości życia w skali EORTC QLQ-C30*	KEYNOTE-045	Analiza II (zakres: 14,2–26,5 mies.)	mediana (mies.) (95% CI)	3,5 (bd; bd)	260
Zmiana wyniku EQ-5D VAS względem <i>baseline</i>	KEYNOTE-045	15 tyg. (Analiza II)	pkt (95% CI)	0,73 (-1,83; 3,29)	bd

*TTD – został określony jako czas do pierwszego wystąpienia ≥ 10 -punktowego spadku w stosunku do wartości wyjściowej

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji w badaniu Keynote-045 (mediana 27,7 miesiąca) wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z rakiem urotelialnym leczonych pembrolizumabem wyniosła 2,1 miesiąca.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu na podstawie badania Keynote-045 – przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną komisję

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [mies.] (95% CI)	N
PFS	Pembrolizumab	Keynote 045	mediana: 27,7	2,1 (2,0; 2,2)	270

Skróty: PFS - przeżycie bez progresji choroby

Odpowiedź na leczenie

Wyniki z najdłuższego okresu obserwacji w badaniu Keynote-045 (mediana 27,7 miesiąca) wskazują, że odpowiedź obiektywna na leczenie wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem (całkowita populacja badania) wyniosła 21%. Nie odnaleziono wyników dotyczących jakości życia przedstawionych w podgrupach z wyodrębnioną grupą chorych z rakiem górnego odcinka dróg moczowych. Szczegóły i pozostałe parametry odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w badaniu Keynote-045

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N
Odpowiedź obiektywna (ORR)	Pembrolizumab	mediana: 27,7	57 (21)	270
Odpowiedź całkowita (CR) potwierdzona lub niepotwierdzona	Pembrolizumab	mediana: 27,7	25 (9)	270
Odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona lub niepotwierdzona	Pembrolizumab	mediana: 27,7	32 (12)	270
Stabilna choroba (SD)	Pembrolizumab	mediana: 27,7	47 (17)	270
Progresja choroby (PD)	Pembrolizumab	mediana: 27,7	131 (49)	270

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Zgony

W grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano 13 (4%) zgonów, których przyczyną były zdarzenia niepożądane. Cztery z nich zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęstszą przyczyną zgonu były infekcje i zakażenia, a zdarzenia te były zgodne z poznanym już profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu.

Tabela 15. Częstość występowania zgonów w grupie leczonych pembrolizumabem w badaniu Keynote-045

Analizowany parametr bezpieczeństwa	Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.) mediana	n/N (%)
Zgony	Z powodu AE	Analiza I: 14,1	13/266 (4)
	Z powodu AE zw. z leczeniem (TEAE)		4/266 (2)
	Z powodu TEAE \geq 3 stopnia		4/266 (2)

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 248 (93%) pacjentów leczonych pembrolizumabem, natomiast zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 165 (62%) pacjentów. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 32 (10%) chorych leczonych pembrolizumabem. Szczegóły analizy bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ogólny profil bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w badaniu Keynote-045

Analizowany parametr bezpieczeństwa	Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji (mies.) mediana	n/N (%)
AE	AE ogółem	Analiza I: 14,1	248/266 (93)
	AE ≥ 3 stopnia		139/266 (52)
TEAE (AE zw. z leczeniem)	AE zw. z leczeniem	Analiza IV: 27,7	165/266 (62)
	AE zw. z leczeniem ≥ 3 stopnia		44/266 (17)
SAE	SAE zw. z leczeniem	Analiza IV: 27,7	32/266 (10)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) została przedstawiona w tabeli poniżej. Najczęściej występujące TEAE u pacjentów leczonych pembrolizumabem to świąd, zmęczenie i nudności. TEAE o stopniu nasilenia ≥ 3 było zmniejszenie liczby neutrofilii.

Tabela 17. Szczegółowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w ocenie badacza, niezależnie od stopnia zdarzenia oraz ≥ 3 stopnia dla pembrolizumabu w badaniu Keynote-045

Rodzaj zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji (mies.) mediana	n/N (%)
TEAE bez względu na stopień	Świąd	Analiza IV: 27,7	52/266 (20)
	Zmęczenie		37/266 (14)
	Nudności		30/266 (11)
	Zmniejszenie apetytu		25/266 (9)
	Biegunka		24/266 (9)
TEAE ≥ 3 stopnia	Zmniejszenie liczby neutrofilii		1/266 (<1)

Źródło: raport OT.4331.31.2019 (analiza weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”)

6. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo w raku urotelialnym została oceniona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee on Medicinal Products for Human Use) Europejskiej Agencji Leków na etapie rozszerzania wskazań rejestracyjnych leku. W raporcie przygotowanym przez CHMP nie odniesiono się do konkretnych umiejscowień nowotworu, a jedynie to typu histologicznego nowotworu - urotelialny.

CHMP wskazał, że z klinicznego punktu widzenia pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny, mają złe rokowanie. Zdaniem CHMP profil bezpieczeństwa niwolumabu jest bardziej korzystny w porównaniu z chemioterapią, a korzyść ze stosowania u pacjentów z ekspresją receptora PD-L1 (PL-L1>1%) jest klinicznie istotna zarówno w zakresie ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi) jak i OS (przeżycie całkowite). U pacjentów z niską ekspresją receptora PD-L1 (PL-L1<1%) zastosowanie niwolumabu przyniesie prawdopodobnie porównywalny efekt do chemioterapii zarówno w zakresie ORR jak również w zakresie przeżycia, jednakże odpowiedzi obserwowane po zastosowaniu niwolumabu trwają dłużej w porównaniu z tymi, uzyskanymi z zastosowaniem dostępnej terapii. Biorąc pod uwagę zaobserwowane korzyści oraz profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej, wskazanie nie zostało zawężone do pacjentów wykazujących ekspresję receptora PD-L1. Co więcej, nie zidentyfikowano takiego poziomu ekspresji PD-L1, która umożliwiłaby wskazanie populacji mogącej uzyskać największą korzyść z zastosowania niwolumabu.

Podsumowując, zdaniem CHMP relacja korzyści do ryzyka stosowania niwolumabu w monoterapii w terapii lokalnie zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego u dorosłych pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny jest korzystny.

7. Konkurencyjność cenowa

Koszt stosowania leku Opdivo przyjęto na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ. Zgodnie ze zleceniem 3-miesięczna terapia produktem leczniczym Opdivo obejmuje 7 podań po 6 fiolek leku zawierających po 40 mg substancji czynnej (dawka jednorazowa wynosi 240 mg). Dawkowanie przedstawione w zleceniu jest zatem zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL (240 mg co 2 tygodnie). Łącznie zlecenie MZ obejmuje podanie 42 fiolek leku w czasie 3-miesięcznej terapii. Koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo podany w zleceniu wynosi ████████ PLN, a oszacowana cena brutto opakowania jednostkowego wynosi ████████ PLN i jest ████████ od ceny widniejącej na aktualnym Obwieszczeniu MZ o ████████ PLN.

W celu oszacowania kosztu terapii pembrolizumabem dawkowanie leku w raku urotelialnym przyjęto na podstawie aktualnego ChPL. Zgodnie z ChPL zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym. W związku z powyższym na 3-miesięczny czas leczenia składa się 5 podań leku Keytruda stosowanego co 3 tygodnie lub 3 podania leku Keytruda stosowanego co 6 tygodni. W ramach niniejszego opracowania przyjęto, że pierwsze 3 miesiące terapii pembrolizumabem będą prowadzone u pacjentów z rakiem urotelialnym w schemacie 3-tygodniowym. Tym samym w ramach 3-miesięcznej terapii pacjent otrzyma 1000 mg pembrolizumabu (200 mg x 5 podań).

Obecnie w refundacji dostępne są 2 produkty lecznicze Keytruda: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml oraz proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. Koszt za 1 mg leku oszacowany na podstawie cen obu produktów na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ jest tożsamy i wynosi ok. 169 PLN. Natomiast koszt za 1 mg leku oszacowany na podstawie cen obu produktów na podstawie danych DGL za marzec 2019 r. jest tożsamy i wynosi 69,38 PLN.

W ramach niniejszego raportu do oszacowania kosztów stosowania leku Opdivo wykorzystano ceny leku Opdivo ze zlecenia MZ oraz z Obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r. Z uwagi na fakt, iż cena brutto leku Opdivo oszacowana na podstawie danych ze zlecenia MZ jest ████████ niż oszacowana na podstawie danych DGL za marzec 2019 r. odstąpiono od oszacowań na podstawie danych DGL dla leku Opdivo. Natomiast w celu oszacowania stosowania leku Keytruda posłużono się cenami z DGL z marca 2019 r. oraz cenami z Obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r.

Na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ koszt refundacji 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo wynosi: ok. ████████ PLN i jest ████████ od kosztu 3 miesięcznej terapii lekiem Keytruda. W przypadku uwzględnienia cen z Obwieszczenia MZ, koszt refundacji 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wynosi ok. 112,7 PLN i jest niższy o ponad 56 tys. PLN od kosztu 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 18. Porównanie cen za mg i kosztów stosowania produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Keytruda (pembrolizumab)

Koszt brutto [PLN]	Opdivo (niwolumab) dawkowanie 240 mg co 2 tygodnie		Keytruda (pembrolizumab) dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie	
	Zlecenie MZ	Obwieszczenie*	DGL	Obwieszczenie*
Cena za 1 mg leku	██████	67,08	69,38	169,00
Koszt 3 miesięcy terapii	██████	112 699,44	69 375,60	168 995,30

* według obwieszczenia MZ na 1 listopada 2019 r.

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

Poniżej zestawiono dane NFZ za lata 2014-2018 dotyczące pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: C65 tj. nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej. Dane zaczerpnięto z Analiz weryfikacyjnej dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Keytruda w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” (raport OT.4331.31.2019). Nowotwory miedniczki nerkowej najczęściej (w 95% przypadkach) wywodzą się z nabłonka przejściowego dróg moczowych (urothelium).²

Tabela 19. Dane NFZ za pełne lata 2014-2018 z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: C65

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg. ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018
C65 - rak miedniczki nerkowej	2 558	2 813	2 811	2 854	2 898

Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka osób z rozpoznaniem ICD-10 C65 kwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnych platyny w I linii leczenia, a także brak danych dotyczących odsetka pacjentów mających progresję w czasie terapii pochodnymi platyny w I linii, odstąpiono od oszacowań kosztowych dla populacji docelowej i ograniczono się do przedstawienia kosztu na 1 pacjenta.

Koszt 3-miesięcznej terapii z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia MZ dla leku Opdivo wynosi ok. 112,7 tys. PLN, a koszt terapii lekiem Keytruda wynosi ok. 169,0 tys. PLN. Natomiast koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo na podstawie danych ze zlecenia MZ wynosi ok. ██████████ PLN, a koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda z uwzględnieniem cen z DGL za marzec 2019 r. wynosi ok. 69,4 tys. PLN. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 20. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo w porównaniu z kosztem 3-miesięcznej terapii lekiem Keytruda w przeliczeniu na jednego pacjenta

Koszt brutto [PLN]	Opdivo (niwolumab)		Keytruda (pembrolizumab)	
	Zlecenie MZ	Obwieszczenie	DGL	Obwieszczenie
Koszt 3 miesięcy terapii	██████████	112 699,44	69 375,60	168 995,30

² <http://www.urologiapolska.pl/artukul.php?1735>

9. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-11.12.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich oraz międzynarodowych odnoszących się do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym miedniczki nerkowej.

W ramach niniejszego raportu opisano najbardziej aktualne rekomendacje tj. EAU 2019, ESMO 2016 oraz NCCN 2019. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (amerykańskie) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka pęcherza moczowego <u>Zalecenia dotyczące II linii leczenia raka miejscowo zaawansowanego/ przerzutowego górnych dróg moczowych po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny^A:</u> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. NCCN zaleca udział w badaniach klinicznych dla nowych cząsteczek. Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab (kategoria 1) <p>Alternatywne schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory punktów kontrolnych (atezolizumab, niwolumab, durwalumab, awelumab) • erdafitynib^B. <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel lub docetaksel • gemcytabina. <p>Przydatne w niektórych okolicznościach (w zależności od wcześniejszego leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ifosfamid, doksorubicyna i gemcytabina • gemcytabina i paklitaksel • gemcytabina i cisplatyna • DDMVAC (gęsta dawka (ang. dose dense) metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) ze wsparciem czynnym ka wzrostu. <p>^A jeśli PFS jest dłuższy niż 12 miesięcy po terapii pochodną platyny (np.: cisplatyna lub karboplatyna), należy rozważyć ponowną terapię opartą na platynie, jeśli pacjent nadal kwalifikuje się do tego leczenia ^Btylko dla pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i> 2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p>Wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU 2019</p> <p>Konflikt interesów: autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka urotelialnego górnych dróg moczowych</p> <p><u>Informacje dotyczące terapii układowej w II linii leczenia choroby przerzutowej w raku urotelialnym górnych dróg moczowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie drugiego rzutu w uogólnionym raku urotelialnym górnych dróg moczowych pozostaje wyzwaniem. • W post-hoc analizie podgrup dla przerzutowego/lokalnie zaawansowanego raka urotelialnego, winflunina okazała się tak samo skuteczna jak w leczeniu raka pęcherza moczowego z progresją po chemioterapii opartej na cisplatynie. • W innym badaniu wykazano, że pembrolizumab może zmniejszyć ryzyko śmierci o prawie 50% u pacjentów z rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na platynie, chociaż wyniki były na granicy istotności statystycznej. • Atezolizumab uzyskał zgodę FDA na dopuszczenie do obrotu jako opcja leczenia drugiego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym w oparciu o wyniki badania fazy II, ale wyniki badania III fazy wskazały na brak statystycznie istotnych różnic w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu do ratunkowej chemioterapii, chociaż profil bezpieczeństwa atezolizumabu był korzystniejszy. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy podgrupy pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym górnych dróg moczowych. <p><i>Źródło finansowania i siła zaleceń: brak danych</i></p>
<p>ESMO 2016</p> <p>Konflikt interesów: żaden z autorów nie zgłosił konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka urotelialnego górnych dróg moczowych</p> <p><u>Rak urotelialny górnego odcinka dróg moczowych – osobna jednostka chorobowa w kontekście leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak urotelialny górnego odcinka dróg moczowych powinien być traktowany jako osobna jednostka chorobowa niż rak pęcherza moczowego, pomimo, że obie choroby mają podłoże urotelialne. Istnieją znane różnice z obszaru biologii molekularnej, które potencjalnie prowadzą do różnic w stanie choroby podczas diagnozy. W celu uzyskania najlepszych rezultatów leczenie chirurgiczne i farmakologiczne powinno być rozdzielone. Niezbędne są dalsze badania nad rakiem górnego odcinka dróg moczowych.

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; EAU – European Association of Urology

Rak miedniczki nerkowej jest rzadką odmianą raka urotelialnego. Schematy leczenia raków górnego odcinka dróg moczowych nie są ugruntowane, a większość wytycznych odnosi się jedynie do urotelialnego raka pęcherza moczowego. Jednakże, jak wskazują wytyczne ESMO z 2016 roku, rak urotelialny górnego odcinka dróg moczowych powinien być traktowany jako inna jednostka chorobowa niż rak urotelialny pęcherza moczowego, a leczenie rozdzielone. Wytyczne ESMO nie odnoszą się do terapii II linii uogólnionego raka urotelialnego górnych dróg moczowych. Natomiast w wytycznych EAU z 2019 r. wskazano, że leczenie drugiego rzutu w uogólnionym raku urotelialnym górnych dróg moczowych pozostaje wyzwaniem.

Odnalezione wytyczne NCCN z 2019 roku w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym/przerzutowym górnych dróg moczowych po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny zalecają udział w badaniach klinicznych nowych leków. Wg wytycznych NCCN preferowanym leczeniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka górnych dróg moczowych po nieskuteczności chemioterapii opartej na związkach platyny (terapia II linii) jest pembrolizumab. Alternatywnym postępowaniem preferowanym są inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: atezolizumab, niwolumab, durwalumab, awelumab lub erdafitynib tylko dla pacjentów podatnych na zmiany genetyczne FGFR3 lub FGFR2.

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak miedniczki nerkowej (C65 wg kodów ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina.

Oprócz niwolumabu (Opdivo), innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych zarejestrowanymi w Unii Europejskiej w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny są pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) oraz atezolizumab (produkt leczniczy Tecentriq). Leki te nie są objęte refundacją w analizowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu. Dla erdafitynibu proces rejestracyjny w EMA jest w toku.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi najnowszymi wytycznymi klinicznymi NCCN alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna

z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Z uwagi na brak rejestracji durwalumabu i awelumabu we wnioskowanym wskazaniu, te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora. Zdecydowano, że alternatywną technologię medyczną dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu jest pembrolizumab, z uwagi na fakt, że jest to preferowany schemat leczenia raka górnych dróg moczowych wg wytycznych NCCN (siła zaleceń 1).

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Bellmunt 2017	Bellmunt J. et al., Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma, <i>N Engl J Med</i> 2017;376:1015-26
Necchi 2017	Necchi A, Grimm M-O, Retz M, et al. Health-Related Quality of Life As a Marker of Treatment Benefit With Nivolumab In Platinum-Refractory Patients With Metastatic Or Unresectable Urothelial Carcinoma From CheckMate 275. 2017
Ohyama 2019	Ohyama Ch. et al., Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 275 2-year global and Japanese patient population analyses, <i>International Journal of Clinical Oncology</i> volume 24, pages1089–1098(2019)
OT.4331.2.2018	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna, 28 marca 2018 r.
OT.4331.31.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Analiza weryfikacyjna, 18.07.2019 r.
Sharma 2016	Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tscha ka M, Azrilevich A, Rosenberg JE. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Nov;17(11):1590-1598
Sharma 2017	Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JA, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Mar;18(3):312-322
Sharma 2019	Sharma P. et al., Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results, <i>J Clin Oncol</i> 37:1608-1616 (2019)
Rekomendacje kliniczne	
EAU 2019	Wytyczne dotyczące raka urotelialnego górnych dróg moczowych. https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/ [dostęp 13.12.2019]
ESMO 2016	Leow J.J. et al., Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management, <i>ESMO Open</i> 2017;1:e000126. doi:10.1136/esmoopen-2016-000126
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer version 1.2020 – November 27, 2019
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (niwolumab), data ostatniej aktualizacji: 28.10.2019 r.
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 12.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh]	18405
2	Search (Transitional Cell[Title/Abstract] OR urothelial[Title/Abstract])	26149
3	Search (((((((carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract])	3177147
4	Search (((Transitional Cell[Title/Abstract] OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract])	23816
5	Search ("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh] OR (((Transitional Cell[Title/Abstract] OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract]))	30636
6	Search "Nivolumab"[Mesh]	1903
7	Search (nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract])	3796
8	Search ("Nivolumab"[Mesh] OR ((nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]))	4206
9	Search (((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh] OR (((Transitional Cell[Title/Abstract] OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract]))) AND ((("Nivolumab"[Mesh] OR ((nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]))	123
10	((((advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract] OR stage four[Title/Abstract])	852991
11	((((((((advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract] OR stage four[Title/Abstract])) AND (((("Carcinoma, Transitional Cell"[Mesh] OR (((Transitional Cell[Title/Abstract] OR urothelial[Title/Abstract])) AND (((((((carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignant[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract]))) AND ((("Nivolumab"[Mesh] OR ((nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]))	101

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 12.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp transitional cell carcinoma/	26291
2	transitional cell.ab,kw,ti.	13920
3	urothelial.ab,kw,ti.	26952
4	2 or 3	38438
5	"carcinoma*".ab,kw,ti.	846618
6	"neoplasm*".ab,kw,ti.	254327
7	"cancer*".ab,kw,ti.	2422138
8	"adenocarcinoma*".ab,kw,ti.	210056
9	"tumour*".ab,kw,ti.	361202
10	"tumor*".ab,kw,ti.	1866335
11	malignant.ab,kw,ti.	479426
12	malignancy.ab,kw,ti.	213263
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	4130048
14	4 and 13	35093
15	1 or 14	40814
16	advanced.ab,kw,ti.	601628
17	metastatic.ab,kw,ti.	336183

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	"metasta*" .ab,kw,ti.	700869
19	stage IV.ab,kw,ti.	38046
20	stage 4 .ab,kw,ti.	10957
21	stage four.ab,kw,ti.	386
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1234688
23	15 and 22	12006
24	nivolumab.ab,kw,ti.	8842
25	opdivo.ab,kw,ti.	110
26	24 or 25	8858
27	exp nivolumab/	14179
28	26 or 27	14807
29	23 and 28	400
30	limit 29 to (abstracts and human and embase)	231

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 12.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees	552
#2	(transitional cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2032
#3	(urothelial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1019
#4	#2 OR #3	2550
#5	(carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39832
#6	(neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74007
#7	(cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	153985
#8	(adenocarcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10311
#9	(tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71721
#10	(tumour):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71714
#11	(malignant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25706
#12	(malignancy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25708
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	207722
#14	#4 AND #13	2041
#15	#1 OR #14	2041
#16	(nivolumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1451
#17	(opdivo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68
#18	#16 OR #17	1452
#19	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	320
#20	#18 OR #19	1452
#21	(advanced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62766
#22	(metastatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24916
#23	(metasta*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40381
#24	(stage IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13425
#25	(stage 4):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38740
#26	(stage four):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70940
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	146958
#28	#15 AND #20 AND #27	43

11.2. Diagram selekcji badań

