



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opdivo (niwolumab) we wskazaniu
rak jelita grubego (ICD-10 C18)**
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.7.2020

Data ukończenia: 12 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AE | zdarzenia niepożądane (ang. adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. confidence interval) |
| dMMR | niezgodność deficytu naprawczego (ang. mismatch repair deficient) |
| EAN | europejski kod towarowy (ang. european article number) |
| EGFR | (ang. epidermal growth factor receptor) receptor naskórkowego czynnika wzrostu |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| FOLFIRI | Fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan |
| FOLFOX-4 | Oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl |
| FOLFOXIRI | Irynotekan + oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IS | wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| MSI-H | wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| N | liczebność grupy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| OR | iloraz szans (ang. Odds Ratio) |
| PLC | placebo |
| RB | korzyść względna (ang. Relative Benefit) |
| RCT | kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang.randomized controlled trial) |
| RD | bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference) |
| RP/RK | Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna |
| RR | ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio) |
| Technologia | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VEGF | (ang. vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 4 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Podsumowanie | 6 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 4. Problem decyzyjny | 9 |
| 4.1 Problem zdrowotny..... | 9 |
| 4.2 Technologia wnioskowana | 11 |
| 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii..... | 11 |
| 5. Istotność stanu klinicznego | 13 |
| 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna | 15 |
| 6.1 Przegląd Agencji | 15 |
| 6.1.1 Opis metodyki przeglądu | 15 |
| 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu | 16 |
| 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu | 17 |
| 6.2.1 Analiza skuteczności | 17 |
| 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania | 19 |
| 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 20 |
| 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania | 23 |
| 8. Konkurencyjność cenowa | 24 |
| 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 25 |
| 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania | 26 |
| 11. Piśmiennictwo | 29 |
| 12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji..... | 30 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

20 stycznia 2020 r., PLD.46434.7313.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Opdivo (niwolumab) koncentrant do sporządzania roztworu do infuzji 10mg/ml

Wnioskowane wskazanie:

- Rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach 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. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 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 cyklach 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 netto wnioskowanej terapii: ██████████

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10mg/ml, we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję ww. wskazaniu.

Problem zdrowotny

Nowotwór jelita grubego (ang. colorectal cancer) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy lub odbytu. Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. Miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Raki odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40. rż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy. Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5 letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

Istotność stanu klinicznego

W opinii dr hab. n. med. Barbary Radeckiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Identyczne stanowisko w sprawie skutków następstw choroby lub stanu zdrowotnego przedstawiła dr n.med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono publikacje Overman 2017, w której opisywano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, z niestabilnością mikrosatelitarną.

Wśród 74 pacjentów na podstawie oceny badacza, odpowiedź częściową osiągnęto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł $ORR = 31,1\%$ [95% CI: 20,8; 42,9]. Według wyników raportowanych w Blinded Independent Central Review (BICR) (zaslepiena niezależna ocena centralna) u dwóch pacjentów (2,7%) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 22 pacjentów (29,7%) odpowiedź częściową, $ORR = 32,4\%$ [95% CI: 22,0; 44,3]. Wskaźnik zgodności w ocenach odpowiedzi badacza i BICR wyniósł 87,8%.

Wśród 53 pacjentów, u których potwierdzono występowanie MSI-H, ORR wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2]. Według wyników raportowanych w BICR u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową $ORR = 35,8\%$ [95% CI: 23,1; 50,2].

Wśród 74 pacjentów z rozpoznaniem (za pomocą immunohistochemii) rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR po 12 miesiącach leczenia $PFS = 50\%$ [95% CI: 38; 61], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82].

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie Overman 2017

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 73 (98,6%) pacjentów w badaniu. U 39,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, u 40,5% stopnia 3 oraz u 13,5% stopnia 4. U 52 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem. Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, które dotyczyły: zmęczenia (21,6%), biegunki (20,3%), świądu (13,5%), wysypki (10,8%), nudności (9,5%), niedoczynności tarczycy (9,5%) oraz astemii (9,5%). Zdarzenia niepożądane stopnia 4 dotyczyły wzrostu lipazy u 2 pacjentów.

Podczas badania jeden pacjent nagle zmarł (10 dni po ostatniej dawce leku), wykonano sekcje zwłok, która nie potwierdziła toksycznego wpływu terapii niwolumabem.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią niwolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%) i obejmowały niewydolność nadnerczy, podwyższone poziomy AIAT, zapalenie okrężnicy, biegunkę, zapalenie żołądka, zapalenie jamy ustnej, ostre uszkodzenie nerek, ból lub zapalenie stawów wszystkie stopnia 3 lub 4. W związku z progresją choroby lub z nieokreślonej przyczyny zmarło 23 pacjentów (31,1%). Do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku zmarło 12 pacjentów (13,5%). Żaden zgon nie został powiązany z toksycznym działaniem niwolumabu.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Opdivo:

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Opdivo (6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml) wyniesie [REDAKTOWANE] brutto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Dawkowanie za ChPL Keytruda – 200 mg co trzy tygodnie (4 podania przez 3 miesiące; 8 op. po 100 mg). Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem wynosi 135 196,24 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

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

Koszty rocznej terapii niwolumabem (26 podań), oszacowane na podstawie złożonego wniosku, wynoszą [REDAKTOWANE] dla 20 pacjentów, a dla 100 pacjentów [REDAKTOWANE]. Koszty rocznej terapii pembrolizumabem (18 podań), oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynoszą 12,17 mln zł dla 20 pacjentów, a dla 100 pacjentów 60,84 mln zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Wytyczne NCCN 2019 zalecają stosowanie niwolumabu \pm ipilimumabu lub pembrolizumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR). Autorzy wytycznych powołali się na badanie Le 2015, w którym stosowano pembrolizumab u pacjentów z dMMR, brak jednak informacji o skuteczności w subpopulacji z MSI-H. Publikację Le 2015 załączono do przekazanych materiałów analitycznych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 20 stycznia 2020 r., znak PLD.46434.7313.2019.1.AB Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (niwolumab) koncentrant do sporządzania roztworu do infuzji 10mg/ml

we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. Zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z rakiem jelita grubego, po hemikolektomii, z przerzutami do wątroby, u którego dotychczasowe leczenie obejmowało leczenie:

- systemowe wg schematu FOLFIRI (folinian wapnia, oksaliplatyna, fluorouracyl)
- II rzutu wg schematu FOLFOX z bewacyzumabem
- III rzutu kepecytabiną z mitomycyną
- Pacjent w trakcie terapii IV rzutu triflurydyną z typiracylem.

Potwierdzono mutacje w genie KRAS i niestabilność mikrosatlitarną.

Produkt leczniczy Opdivo nie był oceniany w Agencji ww. wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C18 – rak jelita grubego

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy o odbytu. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/> [dostęp dnia 29.01.2020]

Epidemiologia

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. Miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. W 2015 r. w Polsce zachorowało łącznie 18 127 osób (standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka okrężnicy wynosiły 17,7/100 000/rok dla mężczyzn i 11,55/100 000/rok dla kobiet, a na raka odbytnicy 11,28/100 000/rok dla mężczyzn i 5,25/100 000/rok dla kobiet).

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

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogeneza

Powstanie i rozwój raka jelita grubego warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe.

Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą jedynie pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Olbrzymia większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. KRAS).

Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym, której modelem jest zespół Lyncha, polega na unieczynnieniu genów naprawczych (mutatorowych) warunkujących stabilność genetyczną komórek. Mutacje tych genów lub ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Wyrazem tych zaburzeń jest niestabilność mikrosatelitarna stwierdzana prawie we wszystkich przypadkach zespołu Lyncha i w 15% przypadków raka sporadycznego. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA w regionach promotorowych genów hMLH1, APC i p16.

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii raka jelita grubego. Najważniejszym z tych czynników jest sposób odżywiania, który niekorzystnie wpływa na florę bakteryjną jelit, indukując syntezę prekursorów związków rakotwórczych oraz wydłużając czas ich pasażu przez jelito grube.

Okolo 85% wszystkich raków jelita grubego stanowią gruczolakoraki (*adenocarcinoma*), a ponad 90% z nich rozwija się z gruczolaków.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Niedrożność jest pierwszym objawem w 6% przypadków raka jelita grubego. Masywny krwotok lub perforacja jelita zdarzają się rzadko.

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpoznanie

1. Badania laboratoryjne

- 1) niedokrwistość niedobarwliwa – częstsza zwłaszcza w raku kątnicy i wstępnicy;

- 2) zwiększone stężenie antygenu rakowo – płodowego (CEA) w surowicy; ma niewielkie znaczenie w wykrywaniu pierwotnego ogniska raka jelita grubego ze względu na małą czułość i swoistość, odgrywa natomiast rolę w kontroli po leczeniu;
 - 3) dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.
2. Endoskopia
Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest kolonoskopia, która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelitaw poszukiwaniu zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30%).
3. Badania obrazowe
USG jamy brzusznej oraz TK i MR są przydatne w wykrywaniu przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych. Do oceny miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy przydatna jest endosonografia.
4. Badania morfologiczne
W 85% przypadków gruczolakorak o różnym stopniu zróżnicowania. Około 20% z nich to raki słabo zróżnicowane lub niezróżnicowane o groszym rokowaniu.

Kryteria rozpoznania

Badania histologiczne wycinka pobranego podczas endoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji.

Tabela 1. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć

| Stopień | Klasyfikacja Dukeasa/Astlera i Collera | Klasyfikacja TMN | Opis | 5-letnie przeżycie |
|------------|--|------------------|--|--------------------|
| 0 | - | Tis, N0, M0 | Rak ograniczony do błony śluzowej | 100% |
| I | A/A i B1 | T1-T2, N0, M0 | Guz nieprzekraczający błony mięśniowej | 85-100% |
| II | B/B2 i B3 | T3-T4, N0, M0 | Guz przekraczający ścianę jelita | 50-80% |
| III | C/C1, C2 i C3 | T1-T4, N1-N2, M0 | Przerzuty w węzłach chłonnych | 30-60% |
| IV | D | T1-T4, N0-N2, M1 | Przerzuty odległe | Do 25% |

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji (Tabela 1). Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (w Polsce ~40%).

Źródło: Szczeklik 2018

Według dr hab. n. med. Barbary Radeckiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii: „Jest to choroba nieuleczalna. Rokowania są zależne od chorego (stan sprawności, choroby współistniejące) oraz choroby (dynamika, lokalizacja przerzutów, odpowiedź na wcześniejsze leczenie). Stosowanie aktywnego leczenia może wpłynąć na wydłużenie życia chorego”.

Według dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarz Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologia klinicznej: „Chorzy nie rokują wyleczenia”.

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 6 fiolek po 4 ml; 12 fiolek po 10 ml kod EAN: 5909991220501; 5909991220518 |
| Kod ATC | L01XC17 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne |
| Substancja czynna | niwolumab |
| Wnioskowane wskazanie | Rak jelita grubego (ICD-10: C18) |
| Dawkowanie | 240 mg co 2 tygodnie |
| Droga podania | dożylna |
| 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 odpowiedzi 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

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18). Stan po hemikolektomii, z przerzutami do wątroby, stan po leczeniu systemowym wg schematu FOLFIRI, po chemioterapii II rzutu wg schematu FOLFOX z bewacyzumabem, po chemioterapii III rzutu kapecytabiną z mitomycyną, w trakcie chemioterapii IV rzutu triflurydyną z typiracylem. Mutacja w genie KRAS, niestabilność mikrosatelitarna.

Źródło: zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015, EMA |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Czerniak: Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dlaniwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p>Leczenie uzupełniające czerniaka: Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP): Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (RCC): OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</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 i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</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 | Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagane działanie z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem, dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. |

5. Istotność stanu klinicznego

Do dnia 12 lutego 2020 r. otrzymano dwie opinie eksperckie od dr hab. n. med. Barbary Radeckiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii oraz od dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologia klinicznej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej | dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii | dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologia klinicznej |
|--|---|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | | |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | | |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | X | X |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | | X |

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii | dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologia klinicznej |
|--|---|---|
| Przedwczesny zgon | X | X |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | X | X |
| Niezdolność do pracy | | X |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | X | X |
| Obniżenie jakości życia | X | X |

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Według dr hab. n. med. Barbary Radeckiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii: „Jakość życia jest subiektywna i zmienna. W dokumentacji nie podano żadnych informacji klinicznych zatem odniesienie się jest niemożliwe. Chorzy z RJG z przerzutami do wątroby prezentują bardzo zróżnicowany obraz kliniczny, zależny od dynamiki choroby, wrażliwości choroby na wcześniejsze leczenie, a także od chorób towarzyszących i skutków ubocznych wcześniejszego leczenia.” W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej: „chorzy przeleczeni 4 liniami terapii systemowej, mogą manifestować ograniczoną wydolność z racji przebytego wcześniej leczenia, nie można jednak wykluczyć chorych, którzy pomimo terapii 4 liniami leczenia reprezentują pełną wydolność, chociaż odsetek tych chorych będzie niewielki, dlatego zakładam w większości wydolność ograniczoną”.

Tabela 6. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

| Stan pacjenta | dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologia klinicznej |
|--------------------------|---|
| Zdolność poruszania się | Jakieś problemy z chodzeniem |
| Samoopieka | Jakieś problemy z samoopieką |
| Zwykłe czynności | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności |
| Ból / dyskomfort | Umiarkowany ból lub dyskomfort |
| Niepokój / przygnębienie | Umiarkowany niepokój lub przygnębienie |

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Jakość życia pacjentów po leczeniu**Tabela 7. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

| Stan pacjenta | dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologia klinicznej |
|--------------------------|--|
| Zdolność poruszania się | Jakieś problemy z chodzeniem |
| Samoopieka | Jakieś problemy z samoopieką |
| Zwykłe czynności | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności |
| Ból / dyskomfort | Umiarkowany ból lub dyskomfort |
| Niepokój / przygnębienie | Umiarkowany niepokój lub przygnębienie |

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania niwolumabu w leczeniu raka jelita grubego dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. *Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat), z niestabilnością mikrosatelitarną i / lub mutacją KRAS

Interwencja: niwolumab w monoterapii

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu. Wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt oraz badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono publikację Overman 2017, w której opisywano wyniki badania II fazy (CheckMate 142) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii niwolumabem w leczeniu raka jelita grubego, z niestabilnością mikrosatelitarną.

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| <p>Overman 2017 (CheckMate 142)</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Bristol-Myers Squibb</p> <p>Liczba ośrodków: 31 ośrodków w 8 krajach (Australia, Belgia, Kanada, Francja, Irlandia, Włochy, Hiszpania, USA)</p> | <p>Badanie II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane.</p> <p>Czas leczenia:</p> <p>Mediana = 12 miesięcy (IQR: 8,57; 18)</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>do 34 miesięcy</p> <p>Interwencja:</p> <p>3 mg/kg niwolumabu dożylnie co 2 tygodnie do progresji choroby</p> | <p>Liczba pacjentów: N = 74</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • ze stopniem sprawności \leq 1 w skali ESOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); • histologicznie potwierdzony przerzutowy / nawrotowy rak jelita grubego z rozpoznaniem biomarkerem określonym jako wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H ang. microsatellite instability-high) lub niezgodność deficytu naprawczego (dMMR ang. mismatch repair deficient); • progresja (lub brak tolerancji) na wcześniejsze leczenie chemoterapią opartą o fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne przerzuty do mózgu lub przerzuty do przełyku; • jakiegokolwiek poważne lub niekontrolowane zaburzenie medyczne, które mogło spowodować zwiększone ryzyko związane z zakończeniem udziału w badaniu lub brakiem możliwości podawania badanemu leku; • inny aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat; • czynna, rozpoznana lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa nabytego, cukrzycy typu 1, resztkowej niedoczynności tarczycy z powodu stanu autoimmunologicznego wymagającego jedynie podawania hormonów, łuszczycy niewymagającej leczenia lub postaci, w której nie przewiduje się nawrotu bez narażenia na czynnik zewnętrzny); • konieczność stosowania immunosupresyjnych dawek kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych na 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu • poprzednie leczenie inną terapią ukierunkowaną na współstymulację komórek T lub szlaku immunologicznego punktu kontrolnego • ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C • potwierdzona obecność AIDS • radioterapii ukończona < 2 tygodnie przed podaniem niwolumabu | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (obiektywny wskaźnik odpowiedzi) z zastosowaniem kryteriów RECIST; • czas trwania odpowiedzi (DOR ang. duration of response); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaślepiena niezależna ocena centralna ORR (BICR; ang. blinded independent central review) • Bezpieczeństwo • Ocena tolerancji leczenia • PFS (przeżycie bez progresji choroby; ang. progression-free survival) • OS (czas przeżycia całkowitego; ang. overall survival, definiowany jako czas od pierwszej dawki do zgonu) • Kontrola choroby \geq 12 tygodni (wskaźnik kontroli choroby: całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby) <p>Dodatkowo oceniono związek między biomarkerami innymi niż dMMR / MSI-H, skutecznością i wynikami zgłaszanymi przez pacjentów.</p> |

Ograniczenia i jakość badań:

- publikacja Overman 2017 opisuje badanie jednoramienne, cechujące się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

Publikacja Overman 2017

Od 12 marca 2014 r. do 16 marca 2016 r. do badania włączono 74 pacjentów z lokalnie potwierdzonym rakiem jelita grubego, z rozpoznaną wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) i/lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR). Większość pacjentów była w wieku poniżej 65 r.ż. (77%), mediana wieku wyniosła 52,5 lat (44; 64,0). Wcześniejszemu leczeniu 3 lub większą ilością terapii poddanych był 54% pacjentów. U 39% pacjentów występowała potwierdzona mutacja KRAS.

Wśród 74 pacjentów z rozpoznaniem (za pomocą immunohistochemii) rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR, u 71,6% potwierdzono (za pomocą badania metodą PCR, biopsja guza przy rekrutacji do badania) występowanie MSI-H, u 9,5% nie było możliwe wykonanie badania.

W momencie zakończenia badania 36 z 74 (48,6%) pacjentów nadal było leczonych. Leczenie przerwano u 38 (51,4%) pacjentów, najczęstszymi przyczynami były: progresja choroby u 27 (36,5%) pacjentów, wystąpienie toksyczności związanej z leczeniem u 6 (8,1%) pacjentów.

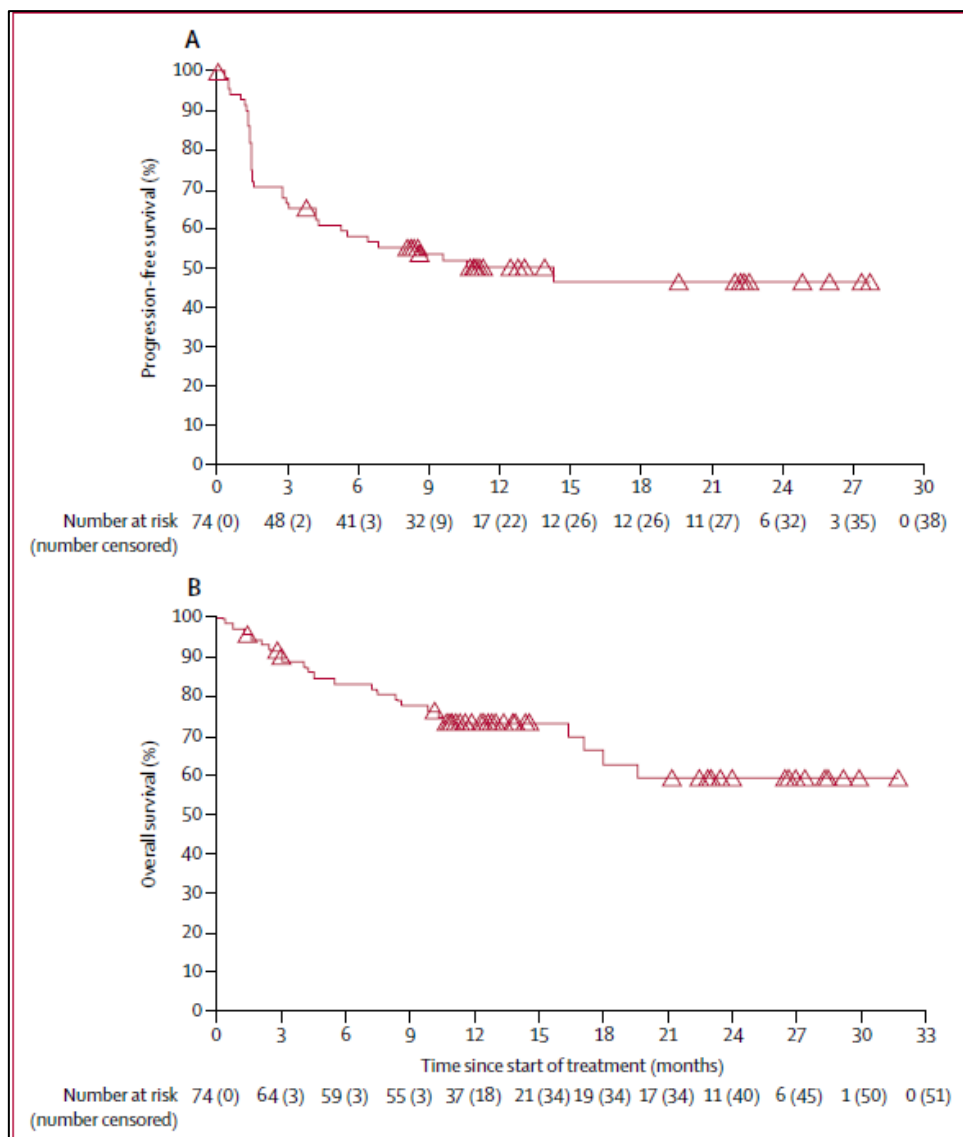
Wśród 74 pacjentów na podstawie oceny badacza, odpowiedź częściową osiągnięto u 23 pacjentów, obiektywny wskaźnik odpowiedzi wyniósł ORR = 31,1% [95% CI: 20,8; 42,9]. Według wyników raportowanych w Blinded Independent Central Review (BICR) (zaślepiąca niezależna ocena centralna) u dwóch pacjentów (2,7%) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 22 pacjentów (29,7%) odpowiedź częściową, ORR = 32,4% [95% CI: 22,0; 44,3]. Wskaźnik zgodności w ocenach odpowiedzi badacza i BICR wyniósł 87,8%.

Wśród 53 pacjentów, u których potwierdzono występowanie MSI-H, ORR wyniósł 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2]. Według wyników raportowanych w BICR u jednego pacjenta osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 18 pacjentów osiągnięto odpowiedź częściową ORR = 35,8% [95% CI: 23,1; 50,2].

Tabela 9. Odpowiedzi na leczenie w badaniu Overman 2017

| | dMMR/MSI-H rozpoznane przed rozpoczęciem badania (za pomocą immunohistochemii) N=74 | | MSI-H potwierdzone przy rekrutacji do badania (za pomocą metody PCR, biopsja guza) N=53 | |
|---|--|-------------------|---|--------------------|
| | Wyniki badacza | Wyniki w BICR | Wyniki badacza | Wyniki w BICR |
| ORR (95% CI) | 31,1% (20,8; 42,9) | 32,4% (22; 44,3) | 35,8% (23,1; 50,2) | 35,8% (23,1; 50,2) |
| CR (odpowiedź całkowita) | 0 | 2 (2,7%) | 0 | 1 (2%) |
| PR (odpowiedź częściowa) | 23 (31%) | 22 (30%) | 19 (36%) | 18 (34%) |
| stabilizacja chorób | 28 (38%) | 25 (34%) | 20 (37%) | 19 (36%) |
| progresja choroby | 19 (26%) | 21 (28%) | 11 (21%) | 12 (23%) |
| Kontrola choroby \geq 12 tygodni (95% CI) | 69% (57; 79,2) | 64%, (51,5; 74,4) | 74% (59,7; 84,7) | 70% (55,7; 81,7) |

Wśród 74 pacjentów z rozpoznaniem (za pomocą immunohistochemii) rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR po 12 miesiącach leczenia PFS = 50% [95% CI: 38; 61], a całkowite przeżycie (OS) uzyskało 73% pacjentów [95% CI: 62; 82].



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS

Tabela 10. Odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów ze zdefiniowanymi biomarkerami innymi niż dMMR / MSI-H

| | dMMR/MSI-H rozpoznane przed rozpoczęciem badania (za pomocą immunohistochemii) N=74 | |
|--|--|--|
| | ORR | kontrola choroby przez ≥ 12 tygodni |
| Guz z ekspresją PD – L1 | | |
| $\geq 1\%$ (n=21) | 6 (28,6%) | 11 (52,4%) |
| $< 1\%$ (n=47) | 13 (27,7%) | 35 (74,5%) |
| Ekspresja PD-L1 w komórkach odpornościowych | | |
| rzadka (n= 24) | 5 (20,8%) | 14 (58,3) |
| średniozaawansowana (n= 21) | 5 (23,8%) | 17 (81,0%) |
| liczne (n= 23) | 9 (39,1%) | 15 (65,2%) |
| Obecność mutacji | | |
| Mutacja BRAF | 3 (25%) | 9 (75%) |
| Mutacja KRAS | 7 (26,9%) | 16 (61,5%) |

| | dMMR/MSI-H rozpoznane przed rozpoczęciem badania (za pomocą immunohistochemii) N=74 | |
|--|--|-------------------------------------|
| | ORR | kontrola choroby przez ≥ 12 tygodni |
| BRAF / KRAS typu dzikiego | 12 (41,4%) | 23 (79,3%) |
| Syndrom Lynch w historii klinicznej | | |
| Tak (n= 27) | 9 (33,3%) | 19 (70,4%) |
| Nie (n= 28) | 8 (28,6%) | 21 (75%) |

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

Publikacja Overman 2017

Zdarzenia niepożądane odnotowano u 73 (98,6%) pacjentów w badaniu. U 39,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, u 40,5% stopnia 3 oraz u 13,5% stopnia 4.

U 52 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem. Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia 1-2, które dotyczyły: zmęczenia (21,6%), biegunki (20,3%), świądu (13,5%), wysypki (10,8%), nudności (9,5%), niedoczynności tarczycy (9,5%) oraz astemii (9,5%). Zdarzenia niepożądane stopnia 4 dotyczyły wzrostu lipazy u 2 pacjentów.

Podczas badania jeden pacjent nagle zmarł (10 dni po ostatniej dawce leku), wykonano sekcje zwłok, która nie potwierdziła toksycznego wpływu terapii niwolumabem.

Poważne zdarzenia niepożądane związane z terapią niwolumabem wystąpiły u 9 pacjentów (12%) i obejmowały niewydolność nadnerczy, podwyższone poziomy ALAT, zapalenie okrężnicy, biegunkę, zapalenie żołądka, zapalenie jamy ustnej, ostre uszkodzenie nerek, ból i zapalenie stawów wszystkie stopnia 3 lub 4.

W związku z progresją choroby lub z nieokreślonej przyczyny zmarło 23 pacjentów (31,1%). Do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku zmarło 12 pacjentów (13,5%). Żaden zgon nie został powiązany z toksycznym działaniem niwolumabu.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów w badaniu.

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa w grupie pacjentów z rozpoznaniem (za pomocą immunohistochemii) rakiem jelita grubego z MSI-H / dMMR, N=74

| Zdarzenie niepożądane | Stopień 1-2 | Stopień 3 | Stopień 4 |
|---|-------------|------------|-----------|
| Jakiegokolwiek | 36 (48,6%) | 13 (17,6%) | 2 (2,7%) |
| Zmęczenie | 16 (21,6%) | 1 (1,4%) | 0 |
| Biegunkę | 15 (20,3%) | 1 (1,4%) | 0 |
| Świąd | 10 (13,5%) | 0 | 0 |
| Wysypka | 8 (10,8%) | 0 | 0 |
| Nudności | 7 (9,5%) | 0 | 0 |
| Niedoczynność tarczycy | 7 (9,5%) | 0 | 0 |
| Astenia | 7 (9,5%) | 0 | 0 |
| Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginiowej | 5 (6,8%) | 0 | 0 |
| Ból stawów | 4 (4,5%) | 0 | 0 |
| Gorączka | 4 (5,4%) | 0 | 0 |
| Sucha skóra | 4 (5,4%) | 0 | 0 |
| Wysypka plamisto – grudkowa | 4 (5,4%) | 1 (1,4%) | 0 |
| Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej | 3 (4,1%) | 1 (1,4%) | 0 |

| Zdarzenie niepożądane | Stopień 1-2 | Stopień 3 | Stopień 4 |
|--|-------------|-----------|-----------|
| Wzrost lipazy | 3 (4,1%) | 4 (5,4%) | 2 (2,7%) |
| Wzrost amylazy | 2 (2,7%) | 2 (2,7%) | 0 |
| Zapalenie jamy ustnej | 2 (2,7) | 1 (1,4%) | 0 |
| Ból brzucha | 1 (1,4%) | 1 (1,4%) | 0 |
| Zwiększone stężenie kreatyniny | 1 (1,4) | 1 (1,4%) | 0 |
| Zmniejszona liczba limfocytów | 1 (1,4%) | 1 (1,4%) | 0 |
| Zapalenie jelita grubego | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| Ostre uszkodzenie nerek | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| Niewydolność nadnerczy | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| Zapalenie przełyku | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| Zwiększone stężenie GGTP (Gamma-glutamylotranspeptydazy) | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| Nieżył żołądka | 0 | 1 (1,4%) | 0 |
| ból | 0 | 1 (1,4%) | 0 |

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Opdivo

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie działań niepożądanych odnotowanych u pacjentów leczonych w niwolumabem w monoterapii (n=2578). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Tabela 12. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|--|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia górnych dróg oddechowych | Często |
| | Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli | Niezbyt często |
| | Aseptyczne zapalenie opon mózgowych | Częstość nieznana |
| Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) | Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto) | Rzadko |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia | Bardzo często |
| | Eozynofilia | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość | Często |
| | Reakcja anafilaktyczna | Rzadko |
| | Odrzucenie przeszczepionego narządu litego, sarkoidoza | Częstość nieznana |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy | Często |
| | Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca | Niezbyt często |
| | Kwasica ketonowa | Rzadko |
| | Niedoczynność przytarczyc | Częstość nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszenie apetytu | Często |
| | Odwodnienie, kwasica metaboliczna | Niezbyt często |
| | Zespół rozpadu guza | Częstość nieznana |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zapalenie wątroby | Niezbyt często |
| | Zastój żółci | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy | Często |
| | Polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzonego i nerwu odwodzącego) | Niezbyt często |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|---|-----------------------|
| | Zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu | Rzadko |
| Zaburzenia oka | Zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka | Niezbyt często |
| | Zespół Vogta-Koyanagi-Harad | Częstość nieznana |
| Zaburzenia serca | Częstoskurcz, zaburzenia osierdzia | Niezbyt często |
| | Arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego | Rzadko |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie | Często |
| | Zapalenie naczyń | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Zapalenie płuc, duszność, kaszel | Często |
| | Wysięk opłucnowy | Niezbyt często |
| | Nacieki w płucach | Rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, nudności | Bardzo często |
| | Zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach | Często |
| | Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka | Niezbyt często |
| | Wrzód dwunastnicy | Rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka, świąd | Bardzo często |
| | Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie | Często |
| | Rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka | Niezbyt często |
| | Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona | Rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśniowo – szkieletowe, ból stawów | Często |
| | Polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów | Niezbyt często |
| | Zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza | Rzadko |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenia nerek) | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Uczucie zmęczenia | Bardzo często |
| | Gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) | Często |
| | Ból, ból w klatce piersiowej | Niezbyt często |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie aktywności AspAt, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicyznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia | Bardzo często |
| | Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała | Często |

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

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból głowy, 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, ból stawów, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

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 rozpocząć leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

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

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 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., zapalenia przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

EMA, FDA, URPLWMIPIB

Na stronach Agencji rządowych nie zidentyfikowano nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

W opinii dr hab. n. med. Barbary Radeckiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii „Brak badań 3 fazy porównujących stosowanie niwolumabu do leczenia objawowego, jednak wydaje się, że w populacji uprzednio intensywnie leczonych chorych uzyskane przeżycie czyni to leczenie wartościowym”.

Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż powołała się na dokument FDA z sierpnia 2017 roku, zgodnie z którym niwolumab został zarejestrowany dla zaawansowanych raków jelita grubego po przebytych leczeniu opartym na fluorouracylu, oksaliplatynie i irynotekanie z potwierdzoną mikrosatelitarną niestabilnością dMMR, w oparciu o wyniki badania Check-Mate-142, które zostały przytoczone przez Analityków Agencji w niniejszym raporcie.

8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 13. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | Opakowanie | Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia | Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia |
|---|--|--|--|
| 3 miesiące (6 podań po 240 mg co 2 tygodnie) | 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml (10 mg/ml) | ██████████ | ██████████ |

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Opdivo (6 podań po 240 mg co 2 tygodnie; 6 fiolek po 4 ml, 12 fiolek po 10 ml, 10 mg/ml) wyniesie ██████████ brutto.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych stwierdzono, że potencjalnym komparatorem jest lek Keytruda (pembrolizumab). Dawkowanie za ChPL Keytruda – 200 mg co trzy tygodnie (4 podania przez 3 miesiące; 8 op. po 100 mg). Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem wynosi 135 196,24 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Tabela 14. Porównanie kosztów 3-miesięcznej terapii

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Koszt terapii [zł] |
|--------------------------|--|--------------------|
| Opdivo (niwolumab) | zlecenie MZ/wniosek | ██████████ |
| Keytruda (pembrolizumab) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 135 196,24 |

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

W opinii dr hab. n. med. Barbary Radeckiej populacja docelowa wynosi kilkudziesięciu chorych rocznie. Ekspert zaznacza, że brak jest odpowiednich rejestrów i wiarygodnych danych. W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż populację docelową należy szacować na około 100 pacjentów rocznie.

Tabela 15. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ

| Produkt leczniczy | Źródło danych kosztowych | Roczny koszt NFZ [mln zł] | |
|--------------------------|---|---------------------------|---------------|
| | | 20 pacjentów | 100 pacjentów |
| Opdivo (niwolumab) | zlecenie MZ/wniosek | ■ | ■ |
| Keytruda (pembrolizumab) | aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania | 12,17 | 60,84 |

Koszty rocznej terapii niwolumabem (26 podań), oszacowane na podstawie złożonego wniosku, wynoszą ■ dla 20 pacjentów, a dla 100 pacjentów ■. Koszty rocznej terapii pembrolizumabem (18 podań), oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej, wynoszą 12,17 mln zł dla 20 pacjentów, a dla 100 pacjentów 60,84 mln zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 31.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Odnaleziono trzy dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne w leczeniu przerzutowej postaci raka jelita grubego, w tym z przerzutami do wątroby.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych i po uwzględnieniu dotychczasowych metod leczenia (m.in. fluorouracyl, folinian wapnia, iryrotekan, oksaliplatyna, bewacyzumab, kapecytabina, mitomycyna, triflurydyna, typiracylem), stwierdzono iż potencjalnym komparatorem dla wnioskowanej technologii może być lek Keytruda (pembrolizumab).

Powyższe założenia są zgodne z najnowszymi NCCN 2019 (Version 1.2020), które zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem), czy też pembrolizumabu u pacjentów z rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR). Autorzy wytycznych powołali się na badanie Le 2015, w którym stosowano pembrolizumab u pacjentów z dMMR, brak jednak informacji o skuteczności w subpopulacji z MSI-H. Publikację Le 2015 załączono do przekazanych materiałów analitycznych.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok | Zalecane postępowanie terapeutyczne |
|--|---|
| <p>NCCN 2019 Version 1.2020 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów (USA)</p> | <p>Wytyczne NCCN w przypadku pacjentów z zaawansową czy też przerzutową postacią raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR) leczonych wcześniej oksaliplatyną, iryrotekanem, triflurydyną i typiracylem, zalecają stosowanie niwolumabu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ipilimumabem) albo pembrolizumabu (kategoria 2A).</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów:</p> <p>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> <p>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe)</p> |
| <p>European Society for Medical Oncology, ESMO 2016 (Europa)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p>U chorych z mutacją RAS lub BRAF typu dzikiego, wcześniej nieleczonych przeciwciałami anti-EGFR, należy rozważyć leczenie cetuksymabem lub panitumabem. W przypadku monoterapii leki te należy traktować, jako równoważne, podobnie efektywne (I,A). W przypadku nowotworu opornego na iryrotekan, połączenie cetuksymabu z iryrotekanem jest bardziej skuteczne niż monoterapia cetuksymabem (II,B). Nie ma jednoznacznych dowodów skuteczności podawania innego przeciwciała anti-EGFR, jeśli doszło do oporności na leczenie anti-EGFR (I,C).</p> <p>U chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, oksaliplatyną, iryrotekanem, bewacyzumabem, przeciwciałami anti-EGFR, zaleca się użycie regorafenibu (I,B) lub triflurydyny/tipiracylu (I,B).</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p><u>Poziom dowodów</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem ryzyka błędu systematycznego lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u></p> |

| | |
|---|---|
| | <p>A –silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi –postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B –silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną –postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C –niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne</p> <p>D –umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych –generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E –silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych –postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p> |
| <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2015</p> <p>(Polska)</p> | <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego przerzutowego raka jelita grubego</u></p> <p><u>Klasyczna chemioterapia:</u> Istotnymi czynnikami branymi pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia są: możliwość wykoania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.</p> <p><u>Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - LVFU-2 – folinian wapnia + fluorouracyl; - kapecytabina; - FOLFOX-4 – oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl; - FOLFOXIRI – irynotekan + oksaliplatyna + folinian wapnia + fluorouracyl; - FOLFIRI – fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan; - CAPOX (XELOX) – kapecytabina + oksaliplatyna; - monoterapia irynotekaniem; - bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii); - cetuksymab z FOLFIRI; - panitumumab z FOLFOX-4; - aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii); - cetuksymab (trzecia linia); - panitumumab (trzecia linia); - regorafenib. <p><u>Terapie ukierunkowane molekularnie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bewacyzumab (antagonista VEGF); - cetuksymab, panitumumab (antagoniści EGFR); - aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF); - regorafenib (inh bitor wielokianzowy). <p>Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS dla których terapia jest nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu). Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa nieznacznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana – 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%). Monoterapia regorafenibem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana – 6,4 wobec 5,0 miesięcy i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych u znacznej części chorych.</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Napromieniowanie uzupełniające operację u chorych na raka okrężnicy nie jest postępowaniem standardowym. Bardzo rzadko stosuje się napromienianie przedoperacyjne – wyłącznie u chorych z ryzykiem nieradykalnej operacji.</p> |

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 17. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

| Ekspert | dr hab. n. med. Barbara Radecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii | dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologia klinicznej |
|---|---|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Chory otrzymał 4 linie leczenia systemowego. Brak w Polsce aktywnego leczenia o udokumentowanej skuteczności. U chorych pozostających w dobrym stanie stosowane jest czasem ponowne leczenie irynotekiem (np. schemat FOLFIRI), brak jednak dowodów naukowych potwierdzających zasadność takiego postępowania” | „Po zastosowaniu 4 linii leczenia pozostaje jedynie terapia ogólnobjawowa- BSC” |
| Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu | „Brak aktywnego leczenia” | „BSC” |
| Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Brak takiej technologii w Polsce” | „Brak terapii przyczynowej nie może być oceniana pod względem skuteczności” |
| Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu | „Regorafen b, niwolumab dla chorych z niestabilnością satelitarną” | „Terapia ogólnobjawowa; BSC” |

11. Piśmiennictwo

- Overman 2017** Overman M. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, *Lancet Oncol* 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9)
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2018.
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (dostęp: 06.02.2020 r.)
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (dostęp: 06.02.2020 r.)
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, ver. 1.2020 – december 19, 2020
- ESMO 2016** Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, *Annals of Oncology* 27: 1386–1422, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw235
- PTOK 2015** Potemski P. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Nowotwory układu pokarmowego 2015 rok

12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2020 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #29 | Search (((("KRAS mutation"[Title/Abstract] OR (("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) AND (((carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]))) AND ((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]))) AND (("Nivolumab"[Mesh]) OR (Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract]))) | 18 |
| #28 | Search (((("KRAS mutation"[Title/Abstract] OR (("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) AND (((carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]))) AND ((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]))) | 3099 |
| #27 | Search ("KRAS mutation"[Title/Abstract] OR (("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) | 5363 |
| #21 | Search (((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR ((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]))) OR ((carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]))) AND (((("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) AND "KRAS mutation"[Title/Abstract] | 87 |
| #26 | Search ((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR ((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]))) OR ((carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]))) AND (((("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) AND "KRAS mutation"[Title/Abstract] AND ("Nivolumab"[Mesh]) OR (Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract]))) | 0 |
| #25 | Search ("Nivolumab"[Mesh]) OR (Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract]) | 4400 |
| #24 | Search (Opdivo[Title/Abstract] OR ONO\$4538[Title/Abstract] OR MDX\$1106[Title/Abstract] OR BMS\$936558[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract]) | 3978 |
| #23 | Search "Nivolumab"[Mesh] | 2006 |
| #19 | Search "KRAS mutation"[Title/Abstract] | 2354 |
| #15 | Search ((("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]))) | 3108 |
| #14 | Search ("Microsatellite Instability"[Mesh]) OR (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]) | 3108 |
| #13 | Search (,Instability, Microsatellite"[Title/Abstract] OR „Replication Error Phenotype\$"[Title/Abstract] OR „Error Phenotype\$, Replication"[Title/Abstract] OR „Phenotype\$, Replication Error"[Title/Abstract]) | 67 |
| #11 | Search "Microsatellite Instability"[Mesh] | 3045 |
| #8 | Search ((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]))) AND ((carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]))) | 249742 |
| #7 | Search (carcinoma*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) | 3112847 |

| | | |
|----|--|--------|
| #6 | Search ((colorectal[Title/Abstract] OR colon[Title/Abstract] OR colonic[Title/Abstract] OR rectum[Title/Abstract] OR rectal[Title/Abstract]) | 392721 |
| #4 | Search "Colorectal Neoplasms"[Mesh] | 196211 |

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2020 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | exp colorectal tumor/ | 28248 |
| 2 | (colorectal or colon or colonic or rectum or rectal).ab,kw,ti. | 511038 |
| 3 | (carcinoma*OR cancer* or neoplas* or tumor* or tumour* or adenocarcinoma*).ab,kw,ti. | 2301148 |
| 4 | 2 and 3 | 200635 |
| 5 | 1 or 4 | 213795 |
| 6 | exp microsatellite instability/ | 12818 |
| 7 | (Instability, Microsatellite or Replication Error Phenotype\$ or Error Phenotype\$, Replication or Phenotype\$, Replication Error).ab,kw,ti. | 162 |
| 8 | 6 or 7 | 12881 |
| 9 | KRAS mutation.ab,kw,ti. | 5324 |
| 10 | 8 and 9 | 317 |
| 11 | 8 or 9 | 17888 |
| 12 | exp nivolumab/ | 14983 |
| 13 | (Opdivo or ONO\$4538 or MDX\$1106 or BMS\$936558 or nivolumab).ab,kw,ti. | 44373 |
| 14 | 5 and 10 | 241 |
| 15 | 5 and 11 | 7606 |
| 16 | 12 or 13 | 50606 |
| 17 | 15 and 16 | 116 |
| 18 | 14 and 16 | 3 |

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2020 r.)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees | 7953 |
| 2 | (Colorectal Neoplasm OR Colorectal Cancers OR Cancer, Colorectal OR Neoplasm, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinoma OR Tumors, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Cancer OR Carcinoma, Colorectal OR Colorectal Carcinomas OR Colorectal Tumors):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 16196 |
| 3 | MeSH descriptor: [Microsatellite Instability] explode all trees | 41 |
| 4 | (Phenotype, Replication Error OR Replication Error Phenotype OR Phenotypes, Replication Error OR Error Phenotypes, Replication OR Error Phenotype, Replication OR Replication Error Phenotypes OR Instability, Microsatellite):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 240 |
| 5 | #1 or #2 | 18294 |
| 6 | (KRAS mutation):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 992 |
| 7 | #3 or #4 | 240 |
| 8 | #7 and #6 | 34 |
| 9 | #7 or #8 | 240 |
| 10 | MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees | 363 |

| | | |
|----|--|------|
| 11 | (Opdivo OR ONO\$4538 OR MDX\$1106 OR BMS\$936558 OR nivolumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1535 |
| 12 | #10 or #11 | 1535 |
| 13 | #8 and #12 | 1 |
| 14 | #8 and #12 | 19 |