



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (nivolumab)
we wskazaniu:
rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67)

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

Nr: OT.422.83.2020

Data ukończenia: 20.08.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: 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 2019 r., poz. 1429 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: nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATZ	atezolizumab
AVE	awelumab
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCG	immunoterapia dopęcherzowa Bacillus Calmette-Guérin
CarboGem	schemat leczenia: karboplatyna, gemtabicyna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	cisplatyna
CR	(ang. <i>complete response</i>) całkowita odpowiedź
CTH	chemioterapia konwencjonalna
DRV	durwalumab
EAN	(ang. <i>European Article Number</i>) Europejski Kod Towarowy
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
EMA	(ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
FGFR	gen kodujący receptor czynnika wzrostu fibroblastów
GC	schemat leczenia: gemcytabina, cisplatyna
G-CSF	(ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GEM	gemcytabina
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICIs	(ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>) immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych
KAR	karboplatyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MCAVI	schemat leczenia: metotreksat, karboplatyna, winblastyna
MVAC	schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.e.	nie oszacowane
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	niwolumab
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	(ang. <i>objective relative response</i>) obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	(ang. <i>overall survival</i>) przeżycie całkowite
PCG	schemat leczenia: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina
PD-1	receptor programowanej śmierci komórek

PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórek
PEM	pembrolizumab
PFS	(ang. <i>progression-free survival</i>) przeżycie wolne od progresji
PR	(ang. <i>partial response</i>) częściowa odpowiedź na leczenie
PS	(ang. <i>performance status</i>) stan sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RPM	rak pęcherza moczowego
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
TURbt	elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WNF	winflunina
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	18
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20.07.2020 r., znak PLD.4530.660.2020.3.SG (data wpływu do Agencji 20.07.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Opdivo, (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml oraz fiołka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjentki w stopniu zaawansowania pT3b, po chemioterapii: cisplatyna + gemcytabina oraz terapii nivolumabem (3 podania z dobrą tolerancją) sfinansowanego ze środków własnych.

Problem zdrowotny

Rak pęcherza moczowego zazwyczaj jest złośliwym nowotworem, w przeważającej części (90%) rozwijającym się z komórek urotelium, czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe. Zmiany tego typu zlokalizowane są najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Pod względem morfologicznym większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka urotelialnego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (*in situ*), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki i nowotwory naciekające.

Roczny poziom zachorowalności w Polsce w 2014 r. wyniósł 6 700 osób, z czego 76% stanowili mężczyźni (5 100), a 24% kobiety (1 600). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok): 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej przedstawionego w raporcie Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (raport OT.422.117.2019), skutkiem następstw analizowanego problemu zdrowotnego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych: przeglądów systematycznych z metaanalizą Tafari 2020 i Zhang 2020. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej nivolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13,0 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9 miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie nivolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 19,6-24,4% (nivolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2% (atezolizumab). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie nivolumabu u 59,0-64,5% badanych, w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

W metaanalizie Zhang 2020 wykazano, że średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%, roczne przeżycie (OS) pacjentów wynosi 50% oraz, że w ciągu roku 17% pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, pozostaje wolnych od progresji (PFS) raka urotelialnego. Dla punktu końcowego jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję, łączone wyniki dla nivolumabu (2 badania), pembrolizumabu (3 badania) i atezolizumabu (5 badań). Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie nivolumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 21%.

W trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, średnio u 65% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, natomiast w trakcie leczenia niwolumabem średnio u 19% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4.

Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. Średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 18%, natomiast średni odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 4%.

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.

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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora. Zdecydowano, że alternatywną technologią medyczną dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu jest pembrolizumab oraz atezolizumab

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (96 599,52 zł).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywnymi technologiami w stosunku do ocenianej są Keytruda (pembrolizumab) oraz Tecentriq (atezolizumab).

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Keytruda zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (200 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 10 fiolek, w związku z czym, koszt terapii wyniósłby 168 995,30 zł.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Tecentriq zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (840 mg co 2 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 4,9 / 5,6 fiolek, w związku z czym koszt terapii wyniósłby 106 574,90 / 121 799,89 zł.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 300 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (28 979 856 zł brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

Uwagi dodatkowe

Pacjentka otrzymała 3 cykle wnioskowanej terapii, finansowanej ze środków prywatnych, z dobrą tolerancją leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20 lipca 2020 r., znak PLD.4530.660.2020.3.SG (data wpływu do Agencji 20.07.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, (nivolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml oraz fiołka á 40 mg/4ml

we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, iż u analizowanej pacjentki w marcu 2016 r. rozpoznano w badaniu histopatologicznym raka urotelialnego pęcherza moczowego wysokiego stopnia, z cechami różnicowania gruczolowego, z zaawansowaniem pT3b, co oznacza obecność raka o morfologii niebrodawczakowatej o wysokim stopniu złośliwości, naciekający tkanki okołopęcherzowe. U pacjentki 17.03.2016 r. przeprowadzono cystektomię z usunięciem macicy i przydatków, nadłonowym odprowadzeniem moczu sp. Brockera, z zespoleniem moczowodów sp. Wallace i appendektomią. Potwierdzono obecność zmian przerzutowych w płucach, podejrzewa się przerzuty do kości. Pacjentka 05.12.2017 r została poddana operacji klinowego wycięcia guza płata dolnego płuca prawego z histopatologicznym rozpoznaniem przerzutu raka pęcherza moczowego. Wskazano również informacje dotyczące przebiegu terapii: chemioterapia wg schematu cisplatyna + gemcytabina z progresją zmian przerzutowych w płucach – zakończono z powodu wystąpienia powikłań w postaci pancytopenii, następnie do dnia 18.02.2020 r. 3 podania terapii nivolumabem z dobrą tolerancją leczenia, finansowane z własnych środków pacjentki – nie kontynuowana z uwagi na brak środków finansowych.

Dodatkowo wskazano, iż obecnie pacjentka jest w stanie ogólnym dobrym (zgodnie z klasyfikacją WHO-1).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Poz.12), 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 nivolumabu (ICD-10 C81)” oraz B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

W 2018 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 32/2018, RPA 31/2018] ze względu na ograniczone możliwości wnioskowania w zakresie analizy klinicznej oraz braku efektywności kosztowej.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C67 – rak pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego zazwyczaj jest złośliwym nowotworem, w przeważającej części (90%) rozwijającym się z komórek urotelium, czyli nabłonka wyściełającego drogi moczowe. Zmiany tego typu zlokalizowane są najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Pod względem morfologicznym większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Ze względu na postać kliniczną raka urotelialnego wyróżnia się: raka śródnabłonkowego (*in situ*), nowotwory powierzchniowe – brodawczaki (oznaczane w badaniach histologicznych jako pT1 – niski potencjał złośliwości, guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem) i nowotwory naciekające typu niebrodawczakowego (pT2-4 – wysoki potencjał złośliwości, guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza, tkanki okołopęcherzowe i/lub co najmniej jedną z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne).

Źródło: Raport nr OT.4331.31.2019, Szczekł k 2018, M kuz 2007

Epidemiologia

Roczny poziom zachorowalności w Polsce w 2014 r. wyniósł 6 700 osób, z czego 76% stanowili mężczyźni (5 100), a 24% kobiety (1 600). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok): 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65 roku życia). Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 3-4 razy wyższe niż u kobiet. U mężczyzn częstość zachorowań osiąga szczyt w dziewiątej dekadzie życia (ponad 200/100 000). Wśród kobiet ryzyko zachorowania najwyższe wartości osiąga w ósmej – dziewiątej dekadzie życia (25-30/100 000).

Źródło: Raport nr OT.4331.31.2019, Szczeklik 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN, data dostępu: 05.08.2020)

Rokowanie

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka pęcherza rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 61,2% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 72,4%. Obecnie przyjmuje się, że odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza wartości 50%, raki o morfologii brodawkowatej po wstępnym leczeniu nawracają u 50-80% pacjentów, ulegając w 10-25% progresji do raka złośliwego.

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2013

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Według stanowiska dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej przedstawionego w raporcie Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (raport OT.422.117.2019), skutkiem następstw analizowanego problemu zdrowotnego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	<ul style="list-style-type: none"> Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC17 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Wnioskowane wskazanie	rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67)

Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak urotelialny:</u> 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> <p><u>Czerniak:</u> 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> 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> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (SCCHN):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p>
Wnioskowane dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka urotelialnego pęcherza moczowego (ICD 10: C67) wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.07.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	rak urotelialny pęcherza moczowego	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	niwolumab	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	pembrolizumab, atezolizumab lub placebo/BSC	niezgodne ze wskazanymi w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramiennie; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków (w przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości oraz badania najbardziej aktualne).	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, • badania linii komórkowych, • analizy ekonomiczne, • artykuły poglądowe, • przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w pełnym tekście, • publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w postaci abstraktu, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących wyłącznie populacji pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, a także nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących niwolumab z wybranymi komparatorami, tj. pembrolizumabem lub atezolizumabem. Odnaleziono natomiast i włączono do analizy dwa opracowania wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą Zhang 2020 oraz Tafuri 2020 dotyczące oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 i PD-L1 (m.in. niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu) w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego. Metaanalizy przeprowadzone w ramach włączonych opracowań wtórnych oceniały m.in. wskaźniki odpowiedzi całkowitej, przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji u pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi. Nie porównywano w nich skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych terapii względem siebie, a jedynie ich wpływ na leczenie raka urotelialnego.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej niwolumabu w analizowanym problemie decyzyjnym.

Tabela 3. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych

	Zhang 2020	Tafari 2020
Cel i źródło finansowania	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych anty PD-1 / PD-L1 w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego.</p> <p>Przegląd sfinansowany przez 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University oraz Science and Technology Foundation of the Sichuan Province. Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p>Podsumowanie obecnego stanu terapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor, ICI) w przypadku niepowodzenia terapii pierwszego rzutu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym oraz ocena wskaźników odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Nie przedstawiono źródeł finansowania, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>
Metodyka przeglądu	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Embase and Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne anty PD-1/PD-L1 (atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, nivolumab, awelumab)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> zaawansowany rak urotelialny</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania RCT z grupą kontrolną, badania jednoramienne</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, and Cochrane Library</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> przeciwciała monoklonalne anty PD-1/PD-L1 (atezolizumab, pembrolizumab, durwalumab, nivolumab, awelumab)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> II linia zaawansowanego raka urotelialnego</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania prospektywne (≥20 pacjentów), w których raportowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie</p>
Włączone badania	<p><u>Petrylak 2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne I fazy - monoterapia atezolizumabem u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym - n=95 <p><u>Balar 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną w lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym - n=119 <p><u>Rosenberg 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny - n=310 <p><u>Plimack 2017 (KEYNOTE-012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane, otwarte badanie fazy Ib - pembrolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=33 <p><u>Massard 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, faza I/II - durwalumab u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego - n=61 <p><u>Sharma 2016 (CheckMate 032):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloramienne, otwarte, faza I/II - monoterapia nivolumabem w nawracającym przerzutowym raku urotelialnym - n=78 <p><u>Sharma 2017 (CheckMate 275):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - nivolumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po leczeniu opartym na związkach platyny 	<p><u>Rosenberg 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - atezolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem urotelialnym, u których doszło do progresji po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny - n=310 <p><u>Plimack 2017 (KEYNOTE-012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nierandomizowane, otwarte badanie fazy Ib - pembrolizumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=33 <p><u>Sharma 2016 (CheckMate 032):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wieloramienne, otwarte, faza I/II - monoterapia nivolumabem w nawracającym przerzutowym raku urotelialnym - n=78 <p><u>Sharma 2017 (CheckMate 275):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoramienne II fazy - nivolumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po leczeniu opartym na związkach platyny - n=265 <p><u>Bellmunt 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT, III faza - pembrolizumab w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym - n=266 <p><u>Powles 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - otwarte, faza I/II - durwalumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=191 <p><u>Patel 2018 (JAVELIN Solid Tumor):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe, otwarte, faza I - awelumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny

	Zhang 2020	Tafuri 2020
	- n=265 Bellmunt 2017: - RCT, III faza - pembrolizumab w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym - n=266 Apolo 2017: - kohortowe, faza Ib - awelumab u pacjentów z opornym na leczenie przerzutowym rakiem urotelialnym - n=44 Powles 2017: - otwarte, faza I/II - durwalumab u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=191 Balar 2017 (KEYNOTE-052): - jednoramienne II fazy - pembrolizumab w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na związkach platyny w lokalnie zaawansowanym i nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=370 Patel 2018 (JAVELIN Solid Tumor): - kohortowe, otwarte, faza I - awelumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym po niepowodzeniu leczenia opartego na związkach platyny - n=161 Powles 2017 (IMvigor211): - RCT, III faza - atezolizumab w porównaniu do chemioterapii u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=467 Pal 2018: - jednoramienne, faza I/II - atezolizumab u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym - n=214	- n=161 Powles 2017 (IMvigor211): - RCT, III faza - atezolizumab w porównaniu do chemioterapii u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym - n=467 Pal 2018: - jednoramienne, faza I/II - atezolizumab u pacjentów leczonych związkami platyny w lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym - n=214 Powles 2014: - kohortowe, faza I - atezolizumab u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego - n=68

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Zestawienie danych pochodzących z opracowań wtórnych (Tafuri 2020, Zhang 2020)

Punkt końcowy	Interwencja		
	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
OS M [mies.] (95% CI)	9,7 (7,3 – 16,2) ^{##}	13,0 (5,0 – 20,0) *	7,9 (6,7 – 9,3) ⁺
	8,7 (6,05 – n.e.) [#]	10,3 (9,0 – 11,8) **	11,1 (8,6 – 15,5) [^]
PFS M [mies.] (95% CI)	2,8 (1,5 – 5,9) ^{##}	2,0 (2,0 – 4,0) *	10,1 (7,3 – 17,0) ^{^^}
	2,0 (1,9 – 2,6) [#]	2,1 (2,0 – 2,2) **	15,9 (10,4 – n.e.) ^{**}
			2,1 (2,1 – 2,2) [^]
			2,7 (1,4 – 4,3) ^{^^}

Punkt końcowy	Interwencja		
	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
		2,0 ***	2,7 (2,1–4,2) **
ORR (%)	24,4% ^{##}	26,0%*	26,2% ^{^^}
			23,0% ⁺⁺
	19,6% [#]	21,1% ^{**}	15,0% ⁺
		24,0% ^{***}	14,9% ⁺⁺⁺
CR (%)	6,4% ^{##}	11,1% *	13,4% [^]
			3,1% ^{^^}
	2,3% [#]		9,6% ⁺⁺
			5,0% ⁺
PR (%)	18% ^{##}	14,9% *	2,6% ⁺⁺⁺
			3,5% [^]
	17,3% [#]		23,1% ^{^^}
			13,4% ⁺⁺
TRAE (%)	59,0% ^{##}	60,6%*	10,0% ⁺
			15,4% ⁺⁺⁺
	64,5% [#]	60,9% ^{**}	9,9% [^]
		61,9% ^{***}	69,4% ⁺
TRAE Grade 3-4 (%)	21,8% ^{##}	15,2%*	67,4% ^{^^}
			66,4% ⁺⁺
	18,1% [#]	15,0% ^{**}	68,3% [^]
		15,7% ^{***}	45,8% ⁺⁺⁺

na podstawie publikacji Sharma 2017 (CheckMate 275)

na podstawie publikacji Sharma 2016 (CheckMate 032)

* na podstawie publikacji Plimack 2017 (KEYNOTE-012)

** na podstawie publikacji Bellmunt 2017

*** na podstawie publikacji Balar 2017p (KEYNOTE-052)

+ na podstawie publikacji Rosenberg 2016

++ na podstawie publikacji Balar 2017a

+++ na podstawie publikacji Pal 2018

^ na podstawie publikacji Powles 2017 (IMvigor211)

^^ na podstawie publikacji Petrylak 2018

^^^ na podstawie publikacji Powles 2014

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie, n.e. – nie oszacowane, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej oraz aktywnych komparatorów zostały przeanalizowane na podstawie dwóch opracowań wtórnych będących systematycznymi przeglądami literatury w zakresie leczenia biologicznego raka urotelialnego (Tafari 2020 i Zhang 2020). Dla nivolumabu zestawiono wyniki pochodzące z dwóch badań, pembrolizumab opisano w trzech badaniach, atezolizumab w pięciu. W przeglądach przedstawiono informacje dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) leczonych pacjentów, wskaźnika odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR) z rozróżnieniem na odpowiedź częściową (PR) i całkowitą (CR), a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) z rozróżnieniem na wszystkie oraz stopnia 3. i 4.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie stosującej nivolumab wynosiła od 8,7 do 9,7 miesiąca, w grupie stosującej pembrolizumab od 10,3 do 13,0 miesięcy oraz w grupie stosującej atezolizumab od 7,9 do 15,9

miesiąca. W przypadku mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie niwolumabu, pembrolizumabu oraz atezolizumabu raportowano odpowiednio następujące wyniki (w zależności od publikacji): 2,0-2,8; 2,0-2,1; 2,1-2,7 miesiąca. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w poszczególnych grupach interwencyjnych wynosił: 19,6-24,4% (niwolumab), 21,1-26,0% (pembrolizumab) oraz 13,4-26,2% (atezolizumab). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały w grupie niwolumabu u 59,0-64,5% badanych, w grupie pembrolizumabu u 60,6-61,9% badanych oraz u 45,8-69,4% stosujących atezolizumab.

Wyniki metaanaliz

Metaanaliza Zhang 2020 obejmowała wyniki dotyczące: wskaźnika odpowiedzi na leczenie zawarte w 13 badaniach (ORR), rocznego przeżycia całkowitego raportowanego przez 8 badań (OS), rocznego przeżycia wolnego od progresji na podstawie 5 badań (PFS), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia (3-4 TRAE).

Po przeprowadzonej analizie wrażliwości modelu efektów losowych zidentyfikowano badania mogące stanowić źródła heterogeniczności, następnie po ich odrzuceniu przeprowadzono metaanalizę. Łączone wyniki dla ORR, rocznego OS i PFS wynosiły odpowiednio: 0,20 (95% CI: 0,18; 0,22; $I^2=38,4\%$; $p=0,078$; *interpretacja: średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1, zaawansowanego raka urotelialnego wynosi 20%, wykazano istotną, ale akceptowalną niejednorodność wyników*), 0,50 (95% CI: 0,46; 0,53; $I^2=30,3\%$; $p=0,186$; *interpretacja: roczne przeżycie pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anty PD-1/PD-L1 z zaawansowanym rakiem urotelialnym wynosi 50%, wykazano istotną jednorodność wyników*) oraz 0,17 (95% CI: 0,14; 0,20; $I^2=0,0\%$; $p=0,668$; *interpretacja: w ciągu roku 17% pacjentów leczonych przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, pozostaje wolnych od progresji raka urotelialnego, wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników*).

Dla punktu końcowego jakim jest ORR autorzy opracowania przeprowadzili również analizę w podgrupach, ze względu na zastosowaną interwencję, łączone wyniki dla niwolumabu (2 badania), pembrolizumabu (3 badania) i atezolizumabu (5 badań) wyniosły odpowiednio: 0,21 (95% CI: 0,16; 0,25; $I^2=0,0\%$; $p=0,378$; *interpretacja: średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie niwolumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 21%, wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników*); 0,23 (95% CI: 0,20; 0,26; $I^2=0,0\%$; $p=0,639$; *interpretacja: średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 23%, wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników*); 0,17 (95% CI: 0,13; 0,21; $I^2=63,8\%$; $p=0,026$; *interpretacja: średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie atezolizumabem pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 17%, wykazano istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników*).

W przypadku łączenia wyników dla częstości występowania TRAE również przeprowadzono dwuetapową analizę. Po identyfikacji i wyłączeniu badań generujących niejednorodność metaanalizy łączony wynik wynosił 0,65 (95% CI: 0,63; 0,67; $I^2=1,7\%$; $p=0,429$; *interpretacja: w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi PD-1/PD-L1, średnio u 65% pacjentów występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, wykazano istotną jednorodność wyników*), natomiast wyniki dla TRAE 3-4 stopnia przeprowadzono w podgrupach stosujących różne interwencje: niwolumab, pembrolizumab oraz atezolizumab, które wyniosły odpowiednio: 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23; $I^2=0,0\%$; $p=0,480$; *interpretacja: w trakcie leczenia niwolumabem średnio u 19% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników*), 0,15 (95% CI: 0,13; 0,18; $I^2=0,0\%$; $p=0,971$; *interpretacja: w trakcie leczenia pembrolizumabem średnio u 15% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, wysoką jednorodność wyników*) oraz 0,11 (95% CI: 0,06; 0,15; $I^2=83,5\%$; $p=0,000$; *interpretacja: w trakcie leczenia atezolizumabem średnio u 11% pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopnia 3. i 4., wykazano istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników*).

Metaanaliza Tafuri 2020 obejmowała łączone wyniki 10 badań dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz raportowany w 9 badaniach odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) dla pacjentów poddawanych immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej lub późniejszej linii leczenia zaawansowanego raka urotelialnego. Wskaźnik ten wyniósł 0,18 (95% CI: 0,15; 0,21; $I^2=61,0\%$; $p<0,01$; *interpretacja: średni wskaźnik odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 18%, wykazano istotną, nieakceptowalną niejednorodność wyników*), z czego wynik dla odpowiedzi całkowitej stanowił 0,04 (94% CI: 0,03; 0,05; $I^2=13,0\%$; $p=0,33$; *interpretacja: średni odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w drugiej i późniejszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym wyniósł 4%, wykazano istotną jednorodność wyników*).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjenci z rakiem urotelialnym 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. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

4. 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 03.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
 - European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU 2020 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów</p>	<p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowo (siła rekomendacji: silna): MVAC ± G-CSF lub GEM (GC) ± G-CSF lub wysokie dawki MVAC + G-CSF/PCG • Opcjonalnie: schematy oparte o KAR • Leczenie CIS nieodpowiednie: MCAVI lub KAR (siła rekomendacji: słaba) + GEM lub WNF + GEM lub WNF + KAR (siła rekomendacji: słaba) lub PEM (siła rekomendacji: silna) lub ATZ (siła rekomendacji: silna) <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nawrót po 6-12 mies.: powtórzenie I linii (jeżeli nawrót po 6-12 mies.) • Po niepowodzeniu schematów opartych o związki platyny: PEM (siła rekomendacji: silna) lub ATZ lub NIV lub AVE lub DRV • WNF podawać w II linii wyłącznie pacjentom z chorobą przerzutową jeśli nie można podać immunoterapii lub chemioterapii skojarzonej; alternatywnie WNF można podać w III linii leczenia (siła rekomendacji: słaba) <p>Siła rekomendacji: <i>Siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m. in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</i></p>
<p>ESMO 2014 (aktualizacja: 2019) (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>W przypadku zaawansowanej, nieoperacyjnej lub przerzutującej choroby u pacjentów tolerujących CIS standardowym postępowaniem jest stosowanie schematów GC lub MVAC, przy czym GC jest mniej toksyczna niż MVAC (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A). MVAC jest lepiej tolerowany, gdy stosuje się równocześnie G-CSF (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B). Dodatek trzeciej substancji (paklitakselu) do schematu GC przynosi pewne korzyści w grupie pacjentów, u których pierwotnym ogniskiem choroby jest pęcherz moczowy (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: B), zastosowanie takiego rozwiązania powinno być rozważane u precyzyjnie zdiagnozowanych pacjentów. Stan sprawności (PS) poniżej 80% i obecność przerzutów trzewnych są niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia. Około 50% pacjentów nie może przyjmować CIS z powodu słabego PS, upośledzonej czynności nerek lub chorób współistniejących. U takich pacjentów można stosować schematy leczenia oparte o KAR lub monoterapię taksanem albo GEM. MCAVI lub CarboGem można stosować u pacjentów, którzy nie można stosować CIS, ale nie ma statystycznie istotnych różnic w OS i PFS (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A). Ciężka ostra toksyczność była nieco wyższa w MCAVI, dlatego CarboGem jest preferowanym i referencyjnym sposobem leczenia tych pacjentów (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A). W celu złagodzenia objawów, takich jak ból lub krwawienie, można zastosować radioterapię paliatywną.</p> <p>ICIs są standardową opcją u pacjentów z chorobą oporną na platynę: PEM (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A), ATZ (poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B), NIV (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B), AVE (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: C) i DRV (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: C). Leczenie należy kontynuować do progresji. Nie należy stosować biomarkerów do selekcji pacjentów do terapii. CTH jest alternatywą dla pacjentów, u których nie można zastosować przeciwciał anti-PD-1/anty-PD-L1. WNF (poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B), docetaksel (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B) i paklitaksel (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B) mogą być zalecane, mimo że WNF jest jedynym środkiem zatwierdzonym przez EMA. Połączenia z taksanami można rozważać jako opcję tyko u wybranych pacjentów. CTH na bazie platyny jest zalecana u pacjentów, u których nie można stosować ICIs. Rekomendacje są podobne do zaleceń dotyczących CTH stosowanej w pierwszej linii. Preferowane schematy to GC lub CarboGem (poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: B).</p> <p>Erdaftynib jest alternatywą w przypadku nowotworów urotelialnych opornych na platynę lub platynę i ICIs, z wybranymi zmianami DNA receptora czynnik wzrostu fibroblastów (FGFR) (mutacje FGFR2 lub FGFR3 lub fuzje FGFR3) (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B). Leczenie należy kontynuować do progresji. Ten schemat nie jest obecnie zatwierdzony przez EMA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Enfortumab wedotyna jest zalecana u pacjentów z rakiem urotelialnym opornym na platynę i ICIs (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B) lub po CTH u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ICIs. Leczenie należy kontynuować do progresji. Ten schemat nie jest obecnie zatwierdzony przez EMA.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody pochodzące z więcej niż jednego badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego II. dowody pochodzące z więcej niż jednego właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami III. oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania B – umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania C – słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania D – umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu E – silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</p>
<p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Sposób leczenia zasadniczo różni się w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z rakiem powierzchniowym leczeni są zachowawczo za pomocą TURbt, zaś chorzy z rakiem naciekającym leczeni są radykalnie. Szczególną grupę stanowią raki nienaciekające dużego ryzyka, które obejmują raki w stopniu T1 oraz śródnałnkowe, szczególnie nawracające o dużym stopniu złośliwości.</p> <p>W stopniach Ta-T1 leczenie ma na celu zapobieganie nawrotom i progresji choroby, podczas gdy guzy w stopniach T1 G3 obarczone są dużym ryzykiem progresji co potencjalnie jest wskazaniem do przeprowadzenia cystektomii. W przypadku wyższych stopni złośliwości (T2 i więcej) cystektomię radykalną stosuje się z wyboru.</p> <p>U chorych z przerzutami odległymi lub nieresekcyjną wznową należy rozważyć zastosowanie systemowej CTH. Dobór schematu leczenia zależy od wielu czynników (przede wszystkim od obecności chorób towarzyszących oraz stanu ogólnego chorych). Najczęściej stosowanymi schematami CTH w leczeniu RPM są GC oraz MVAC. Schemat GC, jako mniej toksyczny od MVAC, uważa się obecnie za standard w pierwszej linii leczenia paliatywnego chorych na zaawansowanego/uogólnionego RPM. Długotrwałe przeżycia po zastosowaniu wielolekowej CTH obserwowano jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do kości i narządów wewnętrznych (wątroby, płuca), z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej.</p> <p>Chorych na nieoperacyjnego raka z nablönka przejściowego o lokalizacji pozapęcherzowej (moczowód, miedniczka nerkowa) leczy się według takich samych zasad jak chorych na RPM.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p>

Skróty: ATZ – atezolizumab; AVE – awelumab; CarboGem – schemat leczenia: karboplatyna, gemtacybina; CIS – cisplatyna; CTH – chemioterapia konwencjonalna; DRV – durwalumab; EAU – ang. *European Association of Urology*; EMA – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków; ESMO – European Society for Medical Oncology; FGFR – gen kodujący receptor czynnika wzrostu fibroblastów; GC – schemat leczenia: gemcytabina, cisplatyna; G-CSF – (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GEM – gemcytabina, ICIs – (ang. *immune checkpoint inhibitors*) immunologiczne inhibitory punktów kontrolnych; KAR – karboplatyna; MCAVI – schemat leczenia: metotreksat, karboplatyna, winblastyna; MVAC – schemat leczenia: metotreksat, winblastyna, adriamycyna, cisplatyna; NIV – niwolumab; OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite; PCG – schemat leczenia: paklitaksel, cisplatyna, gemcytabina; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórek; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórek; PEM – pembrolizumab; PFS – (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji; PS – (ang. *performance status*) stan sprawności; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RPM – rak pęcherza moczowego; TURbt – elektroresekcja przeciewkowa guza pęcherza moczowego; WNF – winflunina.

Opis odnalezionych wytycznych

Preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej opcją w leczeniu raka urotelialnego pęcherza moczowego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego, uwzględniającego lokalizację oraz stopień zaawansowania nowotworu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na obecność odległych przerzutów, lub u których doszło do nawrotu / progresji choroby po leczeniu operacyjnym, wytyczne zalecają rozpoczęcie chemioterapii systemowej opartej na pochodnych platyny. W przypadku dalszej progresji choroby po uprzednim leczeniu związkami platyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1/PD-L1: pembrolizumabu, niwolumabu, atezolizumabu, awelumabu lub durwalumabu.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi alternatywami dla terapii niwolumabem w analizowanym wskazaniu mogą być: pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab, awelumab. Żadna z wymienionych substancji czynnych nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi)

i awelumab (produkt leczniczy Bavencio) nie są zarejestrowane w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym te substancje lecznicze zostały wykluczone z procesu wyboru komparatora. Zdecydowano, że alternatywną technologię medyczną dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu jest pembrolizumab oraz atezolizumab.

6. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Poz. 12) produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w 5 programach 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 opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) refundowany jest w 2 programach lekowych (B.59 oraz B.6), natomiast lek Tecentriq (atezolizumab) w jednym (B.6).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz komparatorów.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47 i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Nie zidentyfikowano leków biopodobnych.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo oraz technologii alternatywnych

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł]	Koszt 3-miesięcznej terapii [zł]
Opdivo (nivolumab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	fiolka 10 ml: ████████ ^A fiolka 4 ml: ████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) Suma: ████████ (netto) / ████████ (brutto)
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	fiolka 10 ml: 6 708,30 ^B fiolka 4 ml: 2 683,32 ^B	80 499,60 + 16 099,92 (brutto) Suma: 96 599,52 (brutto)
Keytruda (pembrolizumab)		
według obwieszczenia MZ ^B z dnia 18 lutego 2020 r.	fiołka 4 ml: 16 899,53 ^B	168 995,30 (brutto)
Tecentriq (atezolizumab)		
według obwieszczenia MZ ^B z dnia 18 lutego 2020 r.	fiolka 20 ml: 21 749,98 ^B	106 574,90 / 121 799,89 ^{##} (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

^{##} w zależności od przyjętego dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii brutto wynosi: ████████ zł. Koszt ten jest ████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ (96 599,52 zł).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące zawartych instrumentów dzielenia ryzyka przed podmioty.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywnymi technologiami w stosunku do ocenianej są Keytruda (pembrolizumab) oraz Tecentriq (atezolizumab).

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Keytruda zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (200 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 10 fiolek, w związku z czym, koszt terapii wyniósłby 168 995,30 zł.

Przy założeniu dawkowania produktu leczniczego Tecentriq zgodnie z zalecaną dawką w ChPL (840 mg co 2 tygodnie lub 1 680 mg co 4 tygodnie) w trakcie 3-miesięcznej terapii zostałyby wykorzystane 4,9 / 5,6 fiołki, w związku z czym koszt terapii wyniósłby 106 574,90 / 121 799,89 zł.

W wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Poz. 12).

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

W raporcie Keytruda (pembrolizumab)¹, dotyczącym raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), a więc w zbliżonej populacji do wnioskowanej, przyjęto że rocznie populacja docelowa może wynosić 300 osób (na podstawie opinii Konsultanta Wojewódzkiego dr n. med. Beaty Jagielskiej). W związku z brakiem innych danych, na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto taką samą liczebność populacji.

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto w populacji docelowej [zł] na 300 pacjentów		
	Opdivo (nivolumab)	Keytruda (pembrolizumab)	Tecentriq (atezolizumab)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	-	-
wg obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	28 979 856	50 698 590	31 972 470 / 36 539 967*

*w zależności od przyjętego dawkowania produktu leczniczego Tecentriq

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 300 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (28 979 856 zł brutto przy założeniu ceny wg Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy też czasu leczenia.

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

¹ Raport OT.422.117.2019 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

8. Piśmiennictwo

Badania wtórne	
Tafuri 2020	Tafuri, Alessandro, et al. Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Advanced and Recurrent Urothelial Carcinoma: Meta-analysis of Single-Agent Studies. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 2020.
Zhang 2020	Zhang, F., et al. The efficacy and safety of immunotherapy targeting the PD-1 pathway for advanced urothelial carcinoma: a meta-analysis of published clinical trials. <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 2020, 1-12.
Rekomendacje kliniczne	
EAU 2020	Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R., et. al. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
ESMO 2014 (aktualizacja 2019)	Bellmunt J., Orsola A., Leow J.J., Wiegel T., DeSantis M., Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2014 (eUpdate 2020); 25 (Suppl 3): iii40–iii48, doi:10.1093/annonc/mdu223.
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P.L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J., Wysocki P.J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, 319-383.
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA 15.05.2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA 18.06.2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Tencenriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA 13.07.2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf
EMA Opdivo 2019	Opdivo: EPAR – Medicine overview (data ostatniej aktualizacji przez EMA 22.01.2019 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_pl.pdf
Mikuz 2007	Clinical Pathology of Urologic Tumors 2007, pod red. Mikuz G., Informa Healthcare, s.57-235, https://books.google.pl/books?id=L3brM4ZiX24C&printsec=frontcover&hl=pl#v=onepage&q=blader&f=false [data dostępu: 05.08.2020 r.]
Raport nr OT.422.108.2019	Opdivo (nivolumab) 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 (nr w BIP 292/2019)
Raport nr OT.422.117.2019	Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 311/2019)
Raport nr OT.4331.2.2018	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego: „leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” (nr w BIP 14/2018)
Raport nr OT.4331.31.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD -10 C65, C66, C67, C68)” (nr w BIP 111/2019)
RPA 31/2018	Rekomendacja nr 31/2018 z dnia 11 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml; Opdivo (nivolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego z zastosowaniem nivolumabu (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” (nr w BIP 14/2018)
SRP 32/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie oceny leków Opdivo (nivolumab), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej pochodne platyny (nr w BIP 14/2018)

Szczeklik 2018 Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1630-1631

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 30.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
39	((((((((((nivolumab[MeSH Terms] OR (nivolumab[Title/Abstract])) OR (Opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO-4538[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR ("ONO 4538"[Title/Abstract])) OR (MDX-1106[Title/Abstract])) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR ("MDX 1106"[Title/Abstract])) OR (BMS-936558[Title/Abstract])) OR (BMS936558[Title/Abstract])) OR ("BMS 936558"[Title/Abstract])) AND (((urothelium[MeSH Terms] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((urinary[Title/Abstract] AND (bladder[Title/Abstract])) AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (urinary bladder cancer[MeSH Terms])) OR (urothelial[Title/Abstract] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))))))))))))	161
38	((((((((((nivolumab[MeSH Terms] OR (nivolumab[Title/Abstract])) OR (Opdivo[Title/Abstract])) OR (ONO-4538[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR ("ONO 4538"[Title/Abstract])) OR (MDX-1106[Title/Abstract])) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR ("MDX 1106"[Title/Abstract])) OR (BMS-936558[Title/Abstract])) OR (BMS936558[Title/Abstract])) OR ("BMS 936558"[Title/Abstract]))	5,205
37	"BMS 936558"[Title/Abstract]	24
36	BMS936558[Title/Abstract]	21
35	BMS-936558[Title/Abstract]	24
34	"MDX 1106"[Title/Abstract]	5
33	MDX1106[Title/Abstract]	6
32	MDX-1106[Title/Abstract]	5
31	"ONO 4538"[Title/Abstract]	16
30	ONO4538[Title/Abstract]	5
29	ONO-4538[Title/Abstract]	16
28	Opdivo[Title/Abstract]	69
27	nivolumab[Title/Abstract]	4,665
26	nivolumab[MeSH Terms]	2,502
25	((((urothelium[MeSH Terms] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((urinary[Title/Abstract] AND (bladder[Title/Abstract])) AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (urinary bladder cancer[MeSH Terms])) OR (urothelial[Title/Abstract] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))))))))))))	70,748
24	(urothelium[MeSH Terms] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	3,114
23	((((urinary[Title/Abstract] AND (bladder[Title/Abstract])) AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR (urinary bladder cancer[MeSH Terms]))	64,304
20	(urothelial[Title/Abstract] AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	15,726
19	((((urinary[Title/Abstract] AND (bladder[Title/Abstract])) AND (((((((cancer[MeSH Terms] OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	23,009

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	urothelial[Title/Abstract]	17,712
17	bladder[Title/Abstract]	159,301
16	urinary[Title/Abstract]	319,274
15	urothelium[MeSH Terms]	5,031
14	urinary bladder cancer[MeSH Terms]	54,459
13	(((((((cancer[MeSH Terms]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (neoplasia*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (tumour*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (malignan*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))	4,322,759
12	carcinoma*[Title/Abstract]	668,499
10	malignan*[Title/Abstract]	575,508
9	cancer*[Title/Abstract]	1,801,792
8	tumour*[Title/Abstract]	272,064
7	tumor*[Title/Abstract]	1,459,081
6	neoplasia*[Title/Abstract]	58,929
5	neoplasm*[Title/Abstract]	275,055
1	cancer[MeSH Terms]	3,346,567