



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

mięsak prążkowanokomórkowy
pęcherzykowy (ICD-10: C49.2)
w populacji pediatrycznej

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

Nr: OT.422.125.2020

Data ukończenia: 14.10.2020

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
ASPS	Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
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)
MTM	Mięsak tkanek miękkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RMS	Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
STS	Mięsak tkanek miękkich (ang. Soft-tissue sarcoma)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
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.....	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	16
6. Konkurencyjność cenowa	19
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
8. Piśmiennictwo	21
9. Załączniki.....	22
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020 znak PLD.4530.2782.2020.1.AB, 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 leków:

- Opdivo, Niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml,

we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Problem zdrowotny

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma – RMS) to złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek mięśni szkieletowych. Immunologicznie wykazują ekspresję desminy, mioglobiny, MyoD1 lub miogeniny. W oparciu o prezentację kliniczno-patologiczną RMS wyróżnia się trzy zasadnicze typy: typ embrionalny (embryonal, zarodkowy, płodowy), typ pęcherzykowy (alveolare) i typ pleomorficzny (pleomorphicum, wielopostaciowy). Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe (rhabdomyosarcoma alveolare) to pierwotne złośliwe okrągłokomórkowe nowotwory przypominające cytologicznie chłoniaka.

RMS alveolare występuje u 20-25% chorych na mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (dotyczy dzieci i dorosłych). Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe występują w każdym wieku, lecz najczęściej u młodzieży i młodych dorosłych. Zlokalizowane są przeważnie na kończynach (45%) i głowie/szyi (20%), gdzie szczególnie często zajmują zatoki nosowe.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kośćcu). Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym. U ponad 30% chorych na RMS nastąpi nawrót choroby, z czego 50-95% umrze. Przeżycia 5-letnie wynoszą 5% dla RMS alveolare.

Zgodnie z opinią eksperta prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, ankietowanego w ramach opracowania OT.422.56.2019, rokowanie chorych z rozpoznaniem zaawansowanego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich jest złe – czas przeżycia całkowitego wynosi 8-10 miesięcy.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – publikacja Davis 2020, w której przedstawiono wyniki badania ADVL1412. Celem pracy było określenie bezpieczeństwa, farmakokinetyki i aktywności przeciwnowotworowej niwolumabu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi guzami litymi innymi niż występujące w OUN lub z chłoniakami na podstawie wielośrodowego, otwartego, jednoramiennego badania 1–2 fazy.

Do badania włączono 12 pacjentów z mięśniakiem prążkowanokomórkowym (*Rhabdomyosarcoma*) z czego 11 otrzymało leczenie niwolumabem. U 8 pacjentów odnotowano progresję choroby: u jednego pacjenta po 5 miesiącach, u jednego po 4 miesiącach oraz u 6 pacjentów po około miesiącu od momentu rozpoczęcia leczenia. Wśród 3 pozostałych pacjentów okres obserwacji wynosił około 1 miesiąca, u jednego odnotowano chorobę stabilną, natomiast dla 2 pozostałych nie podano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie. Nie odnotowano żadnego przypadku odpowiedzi na leczenie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji włączonej do badania. Najczęstszą ogólną toksycznością była niedokrwistość (35/75 (47%) pacjentów; pięciu pacjentów miało stopień 3 lub 4). Natomiast z grupy toksyczności niehematologicznych najczęściej obserwowano zmęczenie (28 (37%) pacjentów; żaden nie miał stopnia 3 lub 4).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie nie jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA w przypadku ocenianego produktu leczniczego (Opdivo), jego stosowanie będzie wiązało się z użyciem off-label. W związku z brakiem rejestracji leku w ocenianym wskazaniu EMA nie oceniła stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne i zapisy ChPL poszczególnych produktów leczniczych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty netto 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo dla jednego pacjenta to [REDACTED], natomiast roczny koszt netto oszacowano na [REDACTED]

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową.

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2020 znak PLD.4530.2782.2020.1.AB, 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 leków:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

„Pacjent aktualnie z rozpoznaniem III wznowy Rhabdomyosarcoma alveolare z pierwotną lokalizacją w obrębie trzustki jest leczony w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii UCK w Gdańsku od 5 lat. U pacjenta wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania linie leczenia w dostępnych protokołach leczniczych finansowanych ze środków publicznych. W przeprowadzonym badaniu genetycznym tkanki usuniętego guza (NGS), stwierdzono m.in. wysokie obciążenie mutacjami (ang. tumor mutation burden), TMB=111 mutacji (ponad dwukrotnie wyższy niż średnia dla badania) jako markera niestabilności genetycznej i immunogenności, który stwarza potencjalną możliwość zastosowania immunoterapii z użyciem niwolumabu (przeciwciała monoklonalnego, inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego PD-1). Obciążenie mutacjami nowotworowymi, czyli TMB, to ilościowy biomarker, który wskazuje na całkowitą liczbę mutacji, których nosicielami są komórki guza. Komórki guza z wysokim TMB zawierają większą ilość neoantygenów. Działanie niwolumabu przeciw neoantygenom najprawdopodobniej pomaga układowi immunologicznemu w rozpoznawaniu nowotworów i powodują zwiększenie liczby komórek zwalczających nowotwór oraz stymulują odpowiedź przeciwnowotworową.

Z danych z piśmiennictwa wynika, że obecność u pacjenta zmian genetycznych wiąże się ze złym rokowaniem. Jednocześnie dane te wskazują, że zastosowanie leczenia niestandardowego „off-label use” z użyciem Niwolumabu stwarza szansę na uzyskanie remisji i wobec wyczerpania innych możliwości terapeutycznych, uważam proponowane leczenie za zasadne i stanowiące najlepszą obecnie opcję terapeutyczną dla pacjenta.

Przebieg leczenia:

12 letni pacjent z rozpoznaniem Rhabdomyosarcoma alveolare (mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy) okolicy głowy trzustki, grupa VHR. - V'2015 - III'2016.

Stan po biopsji guza (11.05.2015), ERCP, sfinkterotomii, protezowaniu dróg żółciowych (13.05.2015).

Stan po zabiegu pankreatoduodenektomii sp. Whipple'a (07.09.2015) - stan po całkowitej resekcji guza z pozostawieniem ogona trzustki.

Stan po chemioterapii intensywnej według protokołu CWS 2006 (chemioterapia VAIA (15.05-26.06.2015) winkrystyna, aktynomycyna, adriamycyna - 3 cykle – I linia i chemioterapia dla nonresponders (17.07-07.12.2015) - karboplatyna, cyclofosfamid, etoposid - 6 cykli).

Stan po radioterapii na łożę po guzie trzustki (41,4Gy/23fr) - 01.12.2015 - 11.02.2016.

I wznowa/progresja choroby - zmiana ogniskowa w płucu lewym - III'2016 - VII'2017.

Stan po torakotomii i resekcji zmiany ogniskowej płuca lewego (11.04.2016).

Stan po 9 cyklach zmodyfikowanej chemioterapii intensywnej CEVAIE (II linia).

Stan po retorakotomii lewostronnej (14.11.2016 r).

Stan po radioterapii na łożę po wznowie w płucu lewym.

Stan po 8 cyklach chemioterapii podtrzymującej (trofosfamid, idarubicyna, vepesid).

II wznowa choroby - guz w obrębie podudzia lewego - VIII'2018 – II'2020

Stan po usunięciu guza w obrębie tkanek miękkich podudzia lewego z ok. stawu skokowogoleniowego (23.08.2018).

Stan po chemioterapii (3 cykle topotecan + cyclofosfamid oraz 5 cykli irinotecan + temodal).

Stan po radioterapii (24.09.2018 - 31.10.2018).

Stan po terapii niestandardowej ribociclibem - V'2019- II'2020.

III wznowa choroby - stan usunięcia guza zlokalizowanego w m. płaszczkowatym podudzia lewego (05.03.2020) oraz zmian martwiczych okolicy blizny pooperacyjnej.

Stan po 4 cyklach irinotecan+temodal (20.03- 19.06.2020).

Stan po radioterapii na obszar po guzie (20.04-02.06.2020).

Stan po 2 cyklach terapii nivolumabem (24.07.2020; 07.08.2020).

Pacjent jest w stanie ogólnym dobrym, WHO 1, bez cech niewydolności narządowej.

Od 24.07.2020 r. chłopiec rozpoczął leczenie Nivolumabem. Obecnie leczenie finansowane jest ze środków własnych pacjenta (...).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: C49.2 – Tkanka łączna i inne tkanki miękkie kończyny dolnej, łącznie z biodrem

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma – RMS) to złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek mięśni szkieletowych. Immunologicznie wykazują ekspresję desminy, mioglobiny, MyoD1 lub miogeniny. Wykazanie fuzji genów PAX7/FKHR i PAX3/FKHR jest charakterystyczne dla RMS pęcherzykowego (alveolare).

W oparciu o prezentację kliniczno-patologiczną RMS wyróżnia się trzy zasadnicze typy: typ embrionalny (embryonal, zarodkowy, płodowy), typ pęcherzykowy (alveolare) i typ pleomorficzny (pleomorphicum, wielopostaciowy).

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe (RMS alveolare) to pierwotne złośliwe okrągłokomórkowe nowotwory przypominające cytologicznie chłoniaka.

Epidemiologia

RMS alveolare występuje u 20-25% chorych na mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (dotyczy dzieci i dorosłych). Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe występują w każdym wieku, lecz najczęściej u młodzieży i młodych dorosłych.

Etiologia i patogenezą

W typie pęcherzykowym (alveolarnym) komórki guza tworzą struktury pęcherzykowe poprzedzielane pasmami tkanki łącznej. W obrębie struktur pęcherzykowych można znaleźć komórki olbrzymie o różnicowaniu rabdomioblastycznym.

Pod względem cytogenetycznym i molekularnym alveolar rhabdomyosarcoma wyróżnia się obecnością specyficznych translokacji chromosomowych, z których najczęstszą (70% przypadków) jest t(2;13)(q35;q14), skutkująca powstaniem fuzji genów PAX3-FOXO1A (FKHR). W rzadszych przypadkach zidentyfikowano t(1;13)(p36;q14), wiążącą się z tworzeniem fuzyjnego genu PAX7-FOXO1A.

Istnieje również opis wariantu alveolar rhabdomyosarcoma z obecnością translokacji t(2;2)(q35;p23) i fuzją genów PAX3-NCOA1. Typ pęcherzykowy mięśniakomięsaka jest nowotworem o znacznie większej złośliwości biologicznej niż płodowy, a zatem prawidłowa klasyfikacja podtypu mięśniakomięsaka jest ważna prognostycznie. Precyzyjną diagnostykę umożliwia identyfikacja specyficznych translokacji przy użyciu metod cytogenetyki klasycznej lub molekularnej.

U dzieci RMS w 40% występuje w lokalizacji głowa/szyja, 20% w układzie moczowo-płciowym, 20% w lokalizacji kończynowej, a pozostałe 20% w innych umiejscowieniach. Najczęstsze miejsca przerzutów RMS to: płuca (58%), węzły chłonne, wątroba, mózg.

Rokowanie

Rokowanie w przebiegu rhabdomyosarcoma zależy od stopnia zaawansowania. Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kośćcu). Ocenia się, że 15% chorych przeżywa 20 lat. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

Rokowanie chorych na RMS alveolare jest gorsze niż na RMS embrionalne. U ponad 30% chorych na RMS nastąpi nawrót choroby, z czego 50-95% umrze. Mediana przeżycia po pierwszym nawrocie wg Intergroup

Rhabdomyosarcoma Study wynosi około 10 miesięcy, a szacowane 5-letnie przeżycia wynoszą 17%. Przeżycia związane są z podtypem histologicznym. Przeżycia 5-letnie wynoszą 64% dla postaci botrioidalnej RMS embrionalne, 26% dla pozostałych podtypów RMS embrionalne i 5% dla RMS alveolare. Należy nadmienić, że zdecydowanie lepiej rokują chorzy młodszy.

Rozpoznanie

Kliniczny stopień zaawansowania wg IRSG (stosowany głównie u dzieci) pozwala na podział chorych według zaawansowania i możliwości leczenia chirurgicznego na 4 grupy. U dorosłych chorych na RMS stosuje się klasyfikację stopni zaawansowania zgodną z klasyfikacją TNM według AJCC/UICC.

Leczenie

W zależności od protokołu leczenie RMS wymaga połączenia w różnej sekwencji chirurgii, radioterapii i chemioterapii.

Chirurgia zajmuje główne miejsce w postępowaniu leczniczym RMS z dwóch powodów: po pierwsze – wykonanie biopsji chirurgicznej stanowi podstawę czynności diagnostycznej, po drugie operacja guza pierwotnego jest postępowaniem umożliwiającym kontrolę miejscową. Podstawą jest radykalne wycięcie zmiany pierwotnej (ewentualnie z marginesem R1), tzw. debulking zmiany pierwotnej jest niewskazany (z wyjątkiem RMS embrionalne przestrzeni zaotrzewnowej), dlatego najczęściej do operacji kwalifikowani są chorzy z lokalizacją nowotworu na kończynie i tułowiu. Przy początkowo nieoperacyjnej zmianie pierwotnej zastosowanie chemioterapii i/lub radioterapii może spowodować zmniejszenie nowotworu i doprowadzić do sytuacji, w której jest możliwe wykonanie operacji radykalnej.

Radioterapia jest bardzo skuteczną metodą leczenia, stosowaną zarówno w leczeniu ogniska pierwotnego jak i zmian przerzutowych. W przypadku zmian pierwotnych stosowana jest po operacji (głównie o marginesie R1), a w przypadku zmian dużych, nieoperacyjnych, położonych w okolicy gałki ocznej lub pochwy/przepony moczowo-płciowej jako jedyna metoda leczenia miejscowego. Obecnie do radioterapii kwalifikuje się chorych w grupach II-IV i wszystkich chorych na RMS alveolare grupy I. Zaleca się podanie 50-65 Gy, a w połączeniu z chemioterapią 36-50,4 Gy. Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie między radioterapią konwencjonalną a hiperfrakcjonowaniem dawki.

Przed laty standardem w leczeniu RMS była chirurgia, obecnie wszyscy chorzy powinni otrzymywać chemioterapię wielolekową. Dzięki temu leczeniu uzyskano poprawę wieloletnich przeżyć (dzieci) dochodzącą w niektórych podgrupach nawet do 90%.

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości stosuje się następujące schematy leczenia: w I rzucie VCR/DACT/MPH, VP-16/DDP, DOX/IFO, w II rzucie ADIC, w III rzucie irynotekan, NVB/DDP lub CTX. Obecnie największe nadzieje w leczeniu RMS wiąże się z lekami ukierunkowanymi molekularnie działającymi na IGFR1 i szlak mTOR.

Źródło: <http://www.sarcoma.pl/pliki/Monografia/rozdzial25.pdf>, Piotr Rutkowski: *Biblioteka chirurga onkologa. Mięśniaki tkanek miękkich. Via Medica, 2015. ISBN 978-83-7599-864-1.*

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy występuje u 20-25% chorych (dotyczy dzieci i dorosłych) z mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym. Pomimo powolnego wzrostu mięsaka, rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe. U 80% chorych w różnych etapach choroby pojawiają się przerzuty (głównie w płucach, w drugiej kolejności mózgu i kośćcu). Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym. U ponad 30% chorych na RMS nastąpi nawrót choroby, z czego 50-95% umrze. Przeżycia 5-letnie wynoszą 5% dla RMS alveolare.

Zgodnie z opinią eksperta prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, ankietowanego w ramach opracowania OT.422.56.2019, które dotyczyło leku Tecentriq (atezolizumab) w zbliżonym wskazaniu, mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ICD-10: C49.2), rokowanie chorych z rozpoznaniem zaawansowanego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich jest złe – czas przeżycia całkowitego wynosi 8-10 miesięcy.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, fio ka po 4 ml
Wnioskowane wskazanie	Mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki (ICD-10: C49.2)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak</u> 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) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</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 w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma, 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 (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN)</u> 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> 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>
Dawkowanie z ChPL	<p><u>Czerniak (zaawansowany czerniak lub leczenie uzupełniające):</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut</p>
Wnioskowane dawkowanie	3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym (14 fiolek po 4 ml)
Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Uwaga Agencji:

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym (off-label). W ChPL wskazano, że nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań niwolumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów złośliwych o litej strukturze, nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej i nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii niwolumabem u chorych z mięsakiem prążkowanokomórkowym pęcherzykowym (*Rhabdomyosarcoma alveolare*) w populacji pediatrycznej wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej MEDLINE (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.10.2020 r. (data ostatniej aktualizacji: 13.10.2020 r.). Zastosowaną strategię 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)	Pacjenci pediatryczni z mięsakiem prążkowanokomórkowym pęcherzykowym.	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Niwolumab	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia, m. in. terapia skojarzona.
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.	Inne, m. in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	Brak ograniczeń	-
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim.	Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jedno badanie pierwotne spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu – publikacja Davis 2020.

Publikacja Davis 2020 przedstawia wyniki badania ADVL1412. Poniżej skrótkowa charakterystyka badania.

Tabela 3. Skrótkowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego – ADVL1412

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ADVL1412 Źródło finansowania: National Cancer Institute (NCI)	Badanie wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie, 1–2 fazy w 23 szpitalach w USA. Badanie w toku. Włączenie do badania: 22.02.2015 r.- 30.07.2018 r., odcięcie danych do analizy: 31.12.2018 r. Liczba ramion: 1 Randomizacja: nie Zaślepienie: nie Liczba pacjentów: 132 włączonych (część B: 72) Interwencje: Część A: Pacjenci z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi otrzymują niwolumab dożylnie (IV) przez 30 minut w dniach 1 i 15. Cykle powtarzają się co 28 dni w przypadku braku	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • w części A, B7 i C: pacjenci w wieku: ≥ 12 miesięcy do < 18 lat w momencie włączenia do badania • w części B1-6, D, E: pacjenci w wieku: ≥ 12 miesięcy do ≤ 30 lat w momencie włączenia do badania • Pacjenci musieli mieć histologiczną weryfikację złośliwości w momencie pierwotnego rozpoznania lub nawrotu <ul style="list-style-type: none"> ▪ Do części A i C: kwalifikują się pacjenci z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, bez guzów w OUN lub znanych przerzutów do OUN; ▪ Do części B1: pacjenci z nawrotową lub oporną neuroblastomą; ▪ Do części B2: pacjenci z nawrotowym lub opornym kostniakomięsakiem; ▪ Do części B3: pacjenci z nawrotowym lub opornym mięsakiem prążkowanokomórkowym; ▪ Do części B4: pacjenci z nawrotowym lub opornym mięsakiem Ewinga; ▪ Do części B5: pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina; 	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • -Częstość działań toksycznych ograniczających dawkę niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem (okres obserwacji 28 dni). (Odsetek (%) pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę, prawdopodobnie przypisywana niwolumabowi w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem) • -Działanie przeciwnowotworowe niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem (okres

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Część B: Pacjenci z mięsakiem prążkowanokomórkowym (B3), mięsakiem Ewinga (B4), kostniakomięsakiem (B2), neuroblastoma (nerwiak zarodkowy – B1), chłoniakiem Hodgkina (B5), chłoniakiem niezmiernym (B6) lub czerniakiem otrzymują niwolumab (B7) jak w Części A.</p> <p>Część C: Pacjenci otrzymują niwolumab (jak w części A) w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Część D: Pacjenci z mięsakiem prążkowanokomórkowym, mięsakiem Ewinga, kostniakomięsakiem, neuroblastoma (nerwiak zarodkowy), chłoniakiem Hodgkina, chłoniakiem niezmiernym lub czerniakiem otrzymują niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Część E (w trakcie badania): Pacjenci otrzymują niwolumab dożylnie przez 30 minut w 1. dniu i ipilimumab dożylnie przez 90 minut w 1. dniu. Leczenie powtarza się co 21 dni przez maksymalnie 4 cykle przy braku progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pacjenci otrzymują następnie niwolumab dożylnie przez 30 minut w dniach 1 i 15. Cykle powtarzają się co 28 dni przy braku progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Okres obserwacji: Po zakończeniu leczenia, pacjenci są obserwowani co około 100 dni, co 6 miesięcy przez 24 miesiące, a następnie co roku przez 60 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do części B6: pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem niezmiernym; ▪ Do części B7: pacjenci z nawrotowym lub opornym czerniakiem • W częściach B, D i E: pacjenci muszą mieć mierzalną chorobę (pacjenci z czerniakiem w części B7 muszą mieć mierzalną lub możliwą do oceny chorobę); • Obecny stan chorobowy pacjenta musi być taki, w przypadku którego nie jest znana terapia lecznicza lub terapia, której udowodniono, że przedłuża przeżycie przy akceptowalnej jakości życia; • Karnofsky $\geq 50\%$ dla pacjentów >16 lat i Lansky ≥ 60 dla pacjentów ≤ 16 lat; • Pacjenci muszą całkowicie wyleczyć się z ostrych toksycznych skutków wszystkich wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych i muszą spełnić minimalny czas trwania od wcześniejszej ukierunkowanej terapii przeciwnowotworowej przed włączeniem do badania; jeżeli po wymaganym terminie spełnione zostaną określone kryteria kwalifikowalności, np. kryteria morfologii krwi, uważa się, że pacjent wrócił do zdrowia; • Pozostałe szczegółowe kryteria w publikacji Davis 2020 oraz w clinical trials (NCT02304458). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią • Leczenie towarzyszące (kortykosteroidy, terapie eksperymentalne, inne leczenie przeciwnowotworowe) • Pacjenci z guzami w OUN lub przerzutami do OUN zostaną wykluczeni z tego badania ze względu na obawy dotyczące progresji w OUN. Pacjenci z przerzutami do OUN w wywiadzie, którzy byli wcześniej leczeni, mogą zostać zakwalifikowani, jeśli obrazowanie sekwencyjne nie wykaże dowodów na aktywną chorobę. • Pacjenci z chorobą autoimmunologiczną dowolnego stopnia w wywiadzie • Pacjenci z niedoczynnością tarczycy ≥ 2. stopnia (autoimmunizacja) • Infekcja • Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie lub w grupie ryzyka z powodu choroby układu krążenia lub narażenia na leki kardi toksyczne (odpowiednia czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) • Pacjenci z HIV, HBV, HCV • Pacjenci po przeszczepie • Pacjenci, którzy w opinii badacza mogą nie być w stanie spełnić wymagań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa badania, • Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali terapie anty-PD1 • Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej ipilimumab (dot. w przypadku leczenia niwolumab+ipilimumab) 	<p>obserwacji: do 5 lat). Odsetek (%) pacjentów z przynajmniej częściową odpowiedzią na niwolumab</p> <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakodynamika niwolumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem (28 dni) • Obszar pod krzywą stężenia niwolumabu (56 dni) • Okres półtrwania niwolumabu (56 dni) • Maksymalne stężenie w surowicy niwolumabu (56 dni) • Minimalne stężenie w surowicy niwolumabu (56 dni) • Klirens niwolumabu (56 dni) • Ekspresja PD-L1 (początek badania) • Analiza ekspresji biomarkerów (początek badania)

Celem publikacji Davis 2020 było określenie bezpieczeństwa, farmakokinetyki i aktywności przeciwnowotworowej niwolumabu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi guzami litymi innymi niż występujące w OUN lub z chłoniakami na podstawie wieloośrodkowego, otwartego, jednoramiennego badania 1–2 fazy.

Część B została wykonana w celu przetestowania zalecanej dawki określonej w części A (faza 2), zidentyfikowania aktywności i wygenerowania dalszych informacji dotyczących toksyczności leku w poszczególnych subpopulacjach, w tym m. in. w mięsaku prążkowanokomórkowym (część B3). Do części B włączono 72 pacjentów. Przed leczeniem niwolumabem w monoterapii 71 (99%) pacjentów było leczonych wcześniej trzema (mediana) schematami chemioterapii, a 46 (64%) otrzymywało radioterapię. 63 (88%) pacjentów było ocenianych pod kątem toksyczności. Siedmiu (10%) pacjentów nie otrzymało pełnej dawki niwolumabu (pięciu z powodu progresji choroby i dwóch z powodu preferencji pacjenta lub lekarza), a dwóch (3%) pacjentów nie miało wszystkich wymaganych badań laboratoryjnych.

Populacja zbieżna ze zleconą to populacja z części B3 - monoterapia niwolumabem w grupie pacjentów z nawracającym mięsakiem prążkowanokomórkowym. Włączono 12 pacjentów w wieku mediana: 5.5 (4–16) lat.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną,
- niska liczebność badanej grupy (B3 – 12 pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym), dodatkowo populacja ta jest szersza od wnioskowanej - mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (w publikacji brak jest informacji ilu z pacjentów z tej grupy miało oceniane rozpoznanie),
- brak dokładnych wyników dla poszczególnych subpopulacji w badaniu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność:

Odpowiedzi obserwowano wyłącznie u pacjentów z chłoniakiem (trzech (30%) z dziesięciu z chłoniakiem Hodgkina i jeden (10%) z dziesięciu z chłoniakiem niezziarniczym; wszyscy odpowiadający mieli ekspresję PD-L1). Obiektywnych odpowiedzi nie obserwowano w przypadku innych typów guzów.

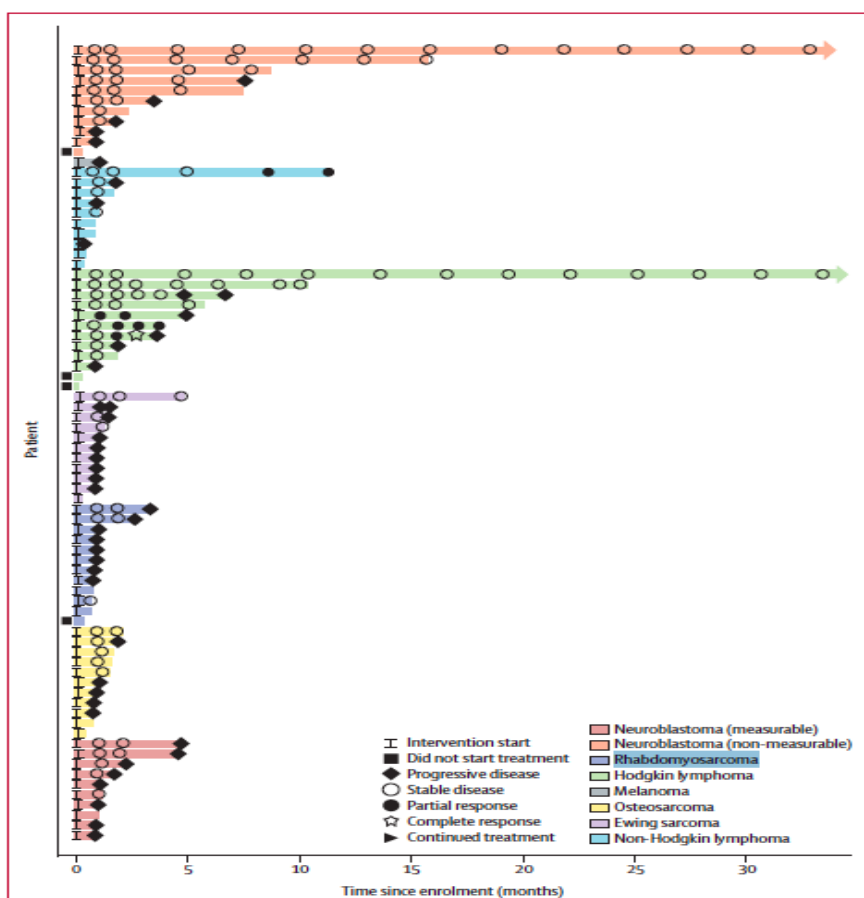


Figure: Response to nivolumab
Each bar represents one patient. For four patients who did not start treatment the bar represents the time from enrolment to withdrawal from study.

Wykres 1. Odpowiedź na niwolumab.

Do badania włączono 12 pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym (*Rhabdomyosarcoma*) z czego 11 otrzymało leczenie niwolumabem. U 8 pacjentów odnotowano progresję choroby: u jednego pacjenta po 5 miesiącach, u jednego po 4 miesiącach oraz u 6 pacjentów po około miesiącu od momentu rozpoczęcia leczenia. Wśród 3 pozostałych pacjentów okres obserwacji wynosił około 1 miesiąca, u jednego odnotowano chorobę stabilną, natomiast dla 2 pozostałych nie podano danych dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo:

Najczęstszą ogólną toksycznością była niedokrwistość (35/75 (47%) pacjentów; pięciu pacjentów miało stopień 3 lub 4). Natomiast z grupy toksyczności niehematologicznych najczęściej obserwowano zmęczenie (28 (37%) pacjentów; żaden nie miał stopnia 3 lub 4).

W części B pięciu (7%) pacjentów miało zdefiniowaną w protokole toksyczność ograniczającą dawkę: podwyższoną lipazę 3. stopnia przez ponad 7 dni (n = 1), neutropenię 4. stopnia (n = 1), ból 3. stopnia w miejscu guza (n = 1), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego stopnia 3. (n = 1) i zakażenie zapaleniem jelit stopnia 2. (n = 1). Wzrost poziomu lipazy 4. stopnia nie jest toksycznością ograniczającą dawkę zdefiniowaną w protokole. W części B dwóch (3%) pacjentów wymagało modyfikacji dawki.

37 (44%) z 85 pacjentów (część A) zmarło w trakcie badania lub w okresie obserwacji, żadnego zgonu nie można było przypisać badanej terapii.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Opdivo

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OPDIVO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie nie jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA w przypadku ocenianego produktu leczniczego (Opdivo), jego stosowanie będzie wiązało się z użyciem off-label. W związku z brakiem rejestracji leku w ocenianym wskazaniu EMA nie oceniła stosunku korzyści do ryzyka ich stosowania.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- European Society for Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.10.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentów z mięsakiem prążkowanokomórkowym pęcherzykowym (*Rhabdomyosarcoma alveolare*). Jednak ze względu na rzadki charakter choroby, brak jest tak szczegółowych rekomendacji, dlatego dokonano szerszego wyszukiwania, tzn. mięsaki tkanek miękkich. Nie odnaleziono także wytycznych dla populacji pediatrycznej w tym wskazaniu, dlatego uwzględniono rekomendacje dla dorosłych.

Odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej: wytyczne europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2018 roku (aktualizacja 2019 r.) oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2017 roku.

W odnalezionych rekomendacjach zalecane terapie u pacjentów z mięsakiem tkanek miękkich obejmują ifosfamid, dakarbazynę, gemcytabinę, docetaksel, trabektedynę, erybulinę, pazopanib (nieadipogenne MTM) oraz regorafenib (nieadipogenne MTM leczone wcześniej docetakselem). W przypadku mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (*alveolar soft part sarcoma*) wymieniany jest sunitynib i cedyranib. W żadnej z rekomendacji nie został wymieniony niwolumab.

Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2017 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Leczenie w stadium uogólnienia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabektedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej chemioterapii nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. dokсорubicyna i dakarbazyna) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów. • Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych mięsaka tkanek miękkich [II, B] (np. (...) sunitynib — alveolar soft part sarcoma (mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich – przyp. autora)). • Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż liposarcoma) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii jest pazopanib — wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji wynoszącą 3 miesiące. <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p>ESMO 2018/2019 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>W wytycznych wskazano, że jeśli u młodzieży występują podtypy mięsaków tkanek miękkich charakterystyczne dla dorosłych, należy je leczyć w taki sam sposób jak u dorosłych, chociaż ten sam typ histologiczny nowotworu może wykazywać specyficzne cechy kliniczne, gdy występuje u osób w różnym wieku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skojarzenie gemcytabina/docetaksel nie jest zalecane jako I linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich [I,D]; • Trabektedyna jest opcją w II i kolejnych liniach leczenia [I,B] i jest zarejestrowana do terapii zaawansowanego uprzednio leczonego mięsaka z tkanek miękkich; • Pazopanib jest opcją w nieadipogennych mięsakiach tkanek miękkich [I,B];

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Skojarzeniem dakarbazyny i gemcytabiny lub gemcytabiny i docetakselu jest opcją leczenia u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną [II,B]; • Regorafenib jest opcją leczenia u pacjentów z nieadipogennym, zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich wcześniej leczonych doksorubicyną [II,C]; • Istnieją niepotwierdzone dowody na działanie kilku leków celowanych molekularnie: <ul style="list-style-type: none"> – Sunitynib i cedyran b w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, gdzie cel molekularny nie jest znany [IV,C]; <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania zudowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne kohortowe badania</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody dot. skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody o nieskuteczności lub niekorzystnemu działaniu generalnie nie zalecany</i></p>

Opis wytycznych ograniczono do opisu leczenia uogólnionego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, a w przypadku nieodnalezienia specyficznych wytycznych dla mięsaka pęcherzykowego lub odnalezienia szczątkowych informacji opisano zalecenia dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich ogółem. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia mięsaków tkanek miękkich w populacji pediatrycznej.

Polskie wytyczne kliniczne PTOK 2017 wskazują, iż w przypadku specyficznych typów histologicznych mięsaka tkanek miękkich takich jak mięsak pęcherzykowy zaleca się zastosowanie sunitynibu. Ponadto w wytycznych wskazano, że u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich (inne niż tłuszczakomięsaki) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii zalecane jest zastosowanie pazopanibu.

Europejskie wytyczne ESMO 2018 w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich zalecają stosowanie sunitynibu lub cedyranibu. Dodatkowo wytyczne wskazują, że ogólnie w leczeniu mięsaków tkanek miękkich w II i kolejnych liniach leczenia zalecana jest trabektydyna. Ponadto w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich nieadipogennych, uprzednio leczonych doksorubicyną zalecane jest zastosowanie regorafenibu. Wytyczne wskazują również, że w leczeniu pacjentów z nieadipogennym mięśniakiem tkanek miękkich rekomendowane jest zastosowanie pazopanibu.

Wśród zalecanych terapii europejskie wytyczne wskazują na zastosowanie trabektydiny w II i kolejnych liniach leczenia. Zgodnie z ChPL Yondelis (trabektydyna) jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych z zaawansowanym mięśniakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Ponadto trabektydyna jest refundowana w ramach programu lekowego B.8 „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)”, jednak nie w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z ChPL Yondelis, nie należy go stosować u dzieci w wieku do 18 lat, ze zdiagnozowanym mięśniakiem, ze względu na brak potwierdzenia skuteczności leczenia.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie sunitynibu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Sunitynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich, ale warto zauważyć, że jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD 10: C48, C49)”, którego kryteria włączenia wyszczególniają m.in. mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Ponadto jednym z kryteriów włączenia do wspomnianego programu lekowego jest wiek powyżej 18 roku życia, co stanowi kryterium wykluczenia dla populacji docelowej.

Wytyczne ESMO 2018 rekomendują również zastosowanie cedyranibu w leczeniu mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich, jednakże zgodnie z informacjami na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), wycofano wnioski o dopuszczenie do obrotu dla tego leku.

Zgodnie z ChPL produkt Votrient (pazopanib) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Zgodnie z ChPL Votrient, pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat

ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów. Nie określono także bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat. Dane nie są dostępne. Natomiast zgodnie z ulotką leku Votrient, nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dotychczas nie stwierdzono jak działa lek w tej grupie pacjentów.

Stivarga (regorafenib) nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków tkanek miękkich.

Podsumowując stosowanie każdej z wymienionych w rekomendacjach opcji terapeutycznej wiązać się będzie z użyciem leków poza ich wskazaniami rejestracyjnymi.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne i zapisy ChPL poszczególnych produktów leczniczych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia.

Aktualny stan finansowania produktu Opdivo (niwolumab)

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w ramach 5 programów lekowych: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, B.100. „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C81)”.

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt netto jednej fiołki leku Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, fiołka po 4 ml, wynosi [REDAKTOWANE] Przyjmując 8% podatek VAT i 5% marżę hurtową).

Natomiast zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, koszt netto jednej fiołki leku Opdivo 10 mg/ml, fiołka po 4 ml wynosi 2 366,24 PLN (CHB - 2683,32 PLN).

W załączniku do zlecenia MZ podano informację, że niwolumab ma być stosowany w dawce 3 mg na kg masy ciała raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym. Zgodnie z podaną w zleceniu ilością fiołek (14 fiołek), ilość substancji czynnej na fiołkę wynosi 40 mg, natomiast ilość substancji czynnej na wnioskowany, 3-miesięczny okres terapii wynosi 560 mg. W okresie 90 dni możliwe jest wykonanie 7 podań leku (w dniach 0, 14, 28, 42, 56, 70 i 84). Z powyższych danych można oszacować, że na jedno podanie przypadają 2 fiołki leku (80 mg niwolumabu).

Dawkowanie leków, na podstawie ChPL (dla wskazań odmiennych niż wnioskowane): „Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi, w zależności od wskazania, albo 240 mg niwolumabu podawanego co 2 tygodnie albo 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie.” Należy mieć na uwadze, że dawkowanie zgodne z ChPL dotyczy pacjentów dorosłych.

Według ChPL Opdivo: „Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. W przypadku leczenia uzupełniającego maksymalny czas leczenia produktem leczniczym OPDIVO wynosi 12 miesięcy.” Można zatem z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że maksymalny okres terapii wyniesie 12 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty związane z wnioskowaną terapią.

Tabela 5. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)	Koszt netto wnioskowanej terapii (Obwieszczenie MZ)
3 miesiące (14 fiołek a 10mg/ml)	[REDAKTOWANE]	33 127,36 PLN (CHB – 37 566,43 PLN)
1 rok terapii (54 fiołki a 10mg/ml)	[REDAKTOWANE]	127 777,00 PLN (CHB – 144 899,10 PLN)

Uwzględniając cenę ze zlecenia MZ koszty netto 3 miesięcy terapii lekiem Opdivo dla jednego pacjenta to [REDAKTOWANE], natomiast roczny koszt netto oszacowano na [REDAKTOWANE]

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową.

Według najbardziej aktualnych danych z raportów Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 roku odnotowano 36 rozpoznań wg ICD-10 C49 (cały kod wraz z podkodami – „nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich”) w populacji do 19 r. ż. Brak jest danych dotyczących odsetka czy też liczby pacjentów z rozpoznaniem mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy (*Rhabdomyosarcoma alveolare*). Brak jest też danych dotyczących czasu stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej. W związku z powyższym nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie potencjalnych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające z finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL, na 1 pacjenta przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Davis 2020 (badanie ADVL1412)	Davis KL, Fox E, Merchant MS, Reid JM, Kudgus RA, Liu X, Minard CG, Voss S, Berg SL, Weigel BJ, Mackall CL. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Apr;21(4):541-550. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30023-1. Epub 2020 Mar 17. Appendix: https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045(20)30023-1/attachment/d111a403-b788-4882-8005-27236e1d233c/mmc1.pdf NCT: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02304458
Rekomendacje kliniczne	
ESMO-EURACAN 2018	ESMO Guidelines Committee and EURACAN, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, Pages iv268–iv269, https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931692-8
PTOK 20017	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Wytyczne postępowania diagnostyczno – terapeutycznego. Mięśniaki tkanek miękkich u dorosłych. Pod redakcją: Rutkowski P., I.Ługowska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_2019_0214.pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniej aktualizacji: 2020.10.13)

L.p.	Zapytanie	Liczba hitów
8	("Nivolumab"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO4538"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX1106"[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS936558"[Title/Abstract]) AND ("rhabdomyosarcoma, alveolar"[MeSH Terms] OR "Rhabdomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "rhabdomyosarcoma*"[All Fields])	1
7	"rhabdomyosarcoma, alveolar"[MeSH Terms] OR "Rhabdomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "rhabdomyosarcoma*"[All Fields]	14 948
6	"rhabdomyosarcoma"	14 948
5	"Rhabdomyosarcoma"[MeSH Terms]	10 560
4	"rhabdomyosarcoma, alveolar"[MeSH Terms]	794
3	"Nivolumab"[MeSH Terms] OR "Nivolumab"[Title/Abstract] OR "Opdivo"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "ONO4538"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract] OR "MDX1106"[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "BMS936558"[Title/Abstract]	5 530
2	"Nivolumab"[Title/Abstract]	4 950
1	"Nivolumab"[MeSH Terms]	2 634