



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45)

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

Nr: WS.422.5.2020

Data ukończenia: 23.10.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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) 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) 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) 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

AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. alanine transaminase)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
cHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi FDA
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHT	chemioterapia
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CT/TK	tomografia komputerowa
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DP	progresja choroby (ang. <i>disease progression</i>)
dMMR	niezgodność deficytu naprawczego (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
ECOG	skala sprawności wg. ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPD	rozszerzona pleurektomia z dekortykacją (ang. <i>extended pleurectomy decortication</i>)
EPP	zewnątrzopłucnowa pneumonektomia (ang. <i>extrapleural pneumonectomy</i>)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESTS	<i>European Society of Thoracic Surgeons</i>
ESCC	Rak płaskonabłonkowy przełyku (ang. <i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
iMiG	<i>International Mesothelioma Interest Group</i>
IMRT	napromienianie z modulacją intensywności dawki (ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>)
ITT	Ang. <i>intention-to-treat</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)

MPM	złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>Malignant Pleural Mesothelioma</i>)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P/D	pleurektomia / dekortykacja (ang. <i>pleurectomy/decortication</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PS	Performance status
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	jakość życia
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RT	radioterapia
RTG	prześwietlenie rentgenowskie
SCCHN	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SCLC	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Small Cell Lung Cancer</i>)
VATS-PP	częściowa pleurektomia wideotorakoskopowa (ang. <i>video-assisted thoracoscopic surgery partial pleurectomy</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek	12
2.3. Oceniana technologia	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	26
6. Konkurencyjność cenowa	30
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
8. Piśmiennictwo.....	33
9. Załączniki	34
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	34

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.09.2020 r., znak PLD.4530.2846.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 30.09.2020 przez ePuap) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2020 r. poz. 1398), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: dotychczasowe leczenie 65-letniego chorego: wideotorakoskopia prawostronna z pleurodezą talkową (05.09.2017), po 4 liniach chemioterapii paliatywnej: pemetreksed + cisplatyna (10.2017–02.2018), pemetreksed + karboplatyna (08–12.2018), winorelbina doustna (6–12.2019), gemcytabina (od 12.2019 – aktualnie progresja kliniczna); chory w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1).

W treści wniosku znajdują się informacje o uwzględnieniu wyników badania klinicznego IFCT-1501 MAPS2, wskazujące leczenie nivolumabem. “Chory kwalifikuje się do powyższego leczenia, rokuje dalsze leczenie. Wyczerpano inne możliwości leczenia.”

Problem zdrowotny

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*, kod ICD-10: C45.0) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z powierzchniowych komórek komórek submezotelialnych, które wyścielają opłucną oraz osierdzie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej.

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu choroby wynosi 4–18 miesięcy. Rowkowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych postaciach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rokowanie w ZMO, jest złe. Przeżycie bez leczenia oscyluje od 4 do 7 miesięcy. Całkowita mediana przeżywalności po EPP to około 19 miesięcy a po PD – 30 miesięcy.

Skutkami następstw ocenianej choroby są przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Scherpereel 2019

W publikacji Scherpereel 2019 uwzględniono wyniki dla 108 pacjentów dla pierwszorzędnego punktu końcowego, natomiast skuteczność (przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite) oceniano dla losowo przydzielonej populacji intention-to-treat (125 pacjentów w populacji ITT [63 w grupie pacjentów stosujących nivolumabu i 62 w grupie stosującej nivolumab + ipilimumab]).

Wyniki badania po 12 tygodniach terapii:

- OR (obiektywna odpowiedź): 18,5% (8,2–28,9) pacjentów w grupie leczonej nivolumabem vs 27,8% (15,8–39,7) pacjentów w grupie terapii skojarzonej;
- SD (stabilizacja choroby): 25,9% (14,2–37,6) pacjentów w grupie leczonej nivolumabem vs 22,2% (11,1–33,3) pacjentów w grupie terapii skojarzonej;
- DCR (wskaźnik kontroli choroby): 44,4% (31,2–57,7) w grupie leczonej nivolumabem vs 50,0% (36,7–63,3) w grupie terapii skojarzonej;
- DP (progresja choroby): 50,0% (36,7–63,3) pacjentów w grupie leczonej nivolumabem vs 42,6% (29,4–55,8) pacjentów w grupie terapii skojarzonej;

- kliniczna progresja wystąpiła u pacjentów leczonych niwolumabem oraz u 1 pacjenta leczonego terapią skojarzoną;
- toksyczność przed upływem 12 tygodni: nie wystąpiła w żadnej z grup;
- zgon: 2 pacjentów w grupie leczonej terapią skojarzoną.

Wyniki badania dla populacji ITT po 12 tygodniach terapii (grupa leczona niwolumabem vs grupa leczona terapią skojarzoną):

- DCR po 12 tygodniach: 39,7% (27,6–51,8) vs 51,6% (39,2–64,1);
- OR: 17,5% (8,1–26,8) vs 25,8% (14,9–36,7);
- SD: 22,2% (12,0–32,5) vs 25,8% (14,9–36,7);
- DP: 54,0% (41,7–66,3) vs 37,1% (25,1–49,1);
- kliniczna progresja (bez TK): 54,0% (41,7–66,3) vs 37,1% (25,1–49,1);
- zgon: 1 pacjent (1,6% [0,0–4,7]) vs 4 pacjentów (6,4% (0,3–12,6));
- PFS (czas przeżycia wolny od choroby): mediana 4 miesiące (2,8–5,7) vs 5,6 miesiące (3,1–8,3); odsetek po 12 miesiącach 15,9% (6,8–24,9) vs 22,6% (12,2–33,0);
- OS (przeżycie całkowite): mediana 11,9 miesięcy (6,7–17,7) vs 15,9 miesięcy (10,7 – nie osiągnięto); odsetek po 12 miesiącach: 49,2% (36,9–61,6) vs 58,1% (45,8–70,3).

Nakamura 2020

W publikacji Nakamura 2020 uwzględniono wyniki dla 35 pacjentów, otrzymujących niwolumab z powodu nawrotu MPM. Początkowe leczenie po nawrocie obejmowało ≥ 3 cykle chemioterapii (n=20), zabieg chirurgiczny (n=1), radioterapię (n=1) i ablację prądem o częstotliwości radiowej (n=1). Przed podaniem niwolumabu 21 chorych otrzymało chemioterapię z powodu nawrotu pooperacyjnego. Około 14 chorych otrzymało niwolumab jako leczenie systemowe pierwszego rzutu nawrotu pooperacyjnego.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 20%, wskaźnik kontroli choroby (DCR) 77,1%. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 6 pacjentów odpowiedź częściową. W przypadku 18 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby, u 8 pacjentów stwierdzono progresję choroby. Mediana czasu OS wyniosła 13,1 miesiąca, odsetki OS w 6 miesiącu i 12 miesięcy wyniosły odpowiednio 78,1% oraz 54,1%. W przypadku PFS (czas przeżycia wolny od choroby) mediana wyniosła 4,4 miesiąca, odsetki pacjentów z PFS w 6 oraz 12 miesięcy wyniosły odpowiednio 31,9% oraz 17,1%.

Okada 2020

W badaniu wzięło udział 34 pacjentów ze zdiagnozowanym międzybłoniakiem płucnej o histopatologicznych podtypach epitelioidalnym (27 pacjentów), dwufazowym (4 pacjentów) oraz sarkomatoidalnym (3 pacjentów). Średnia wieku wynosiła 68 lat, większość badanych to mężczyźni (85%). 71% pacjentów otrzymywało wcześniej jedną linię leczenia, 29% otrzymywało dwie linie leczenia.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł:

- ogólnie: 29% (16.8–46.2),
- podtyp epitelioidalny: 26% (13.2–44.7),
- podtyp dwufazowy: 25% (4.6–69.9),
- podtyp sarkomatoidalny: 67% (20.8–93.9).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,1 miesięcy (95% CI, 3.5–16.2), wskaźnik kontroli choroby (DCR): 68% (50.8–80.9). W przypadku PFS mediana wyniosła 6,1 miesiąca.

Wyniki odnotowane dla OS:

- mediana czasu: 17.3 miesięcy (95% CI, 11.5 – nie osiągnięty),
- odsetek w 6 miesiącu: 85% (95% CI, 68.2–93.6),
- odsetek w 12 miesiącu: 59% (95% CI, 40.6–73.2).

U żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u 29% pacjentów odpowiedź częściową. Stabilizacja choroby wystąpiła u 38% pacjentów, progresja u 26% pacjentów

Bezpieczeństwo

W badaniu Scherpereel 2019 przeanalizowano bezpieczeństwo stosowania obydwu interwencji, W grupie otrzymującej niwolumab i ipilimumab wystąpiły trzy poważne DARE stopnia 5. (zgony): jedna ostra niewydolność nerek, jedno ostre zapalenie wątroby i jedno zapalenie mózgu. Nie wystąpiły niehematologiczne DARE stopnia 5.

W badaniu Nakamura 2020 w przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, spośród 35 pacjentów, którym podano niwolumab, łącznie zgłoszono 39 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 28 pacjentów (80%), zaś tylko 4 (11,4%) z nich to zdarzenia niepożądane stopnia 3. Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 4 i 5 stopnia. Należy podkreślić, że pacjenci biorący udział w badaniu mieli zwiększone ryzyko wystąpienia AEs, co wynika z wcześniejszej historii leczenia (chemioterapia, radioterapia, operacja). Podawanie niwolumabu zostało przerwane u 4 pacjentów, w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: śródmiąższowa choroba płuc, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna i zapalenie tkanki tłuszczowej krezki. Otrzymane wyniki dają akceptowalny poziom dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

W badaniu Okada 2020 zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia z jakiegokolwiek przyczyny wystąpiły u 94% pacjentów, 3 lub 4 stopnia u 47% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 76% pacjentów, stopnia 3 lub 4 u 32% pacjentów.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 41% pacjentów, przy czym w przypadku 32% pacjentów były one związane z leczeniem. W przypadku 4 pacjentów występujące zdarzenia doprowadziły do przerwania leczenia

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej (C45) CS IV. Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

W opinii eksperta, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala: „Stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie. Lek poza wskazaniem rejestracyjnym”.

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, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest pembrolizumab, substancja czynna jest nierefundowana w Polsce. Pembrolizumab należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania, co Opdivo (niwolumab). Wytyczne kliniczne przypisują tę samą siłę zalecenia obu tym produktom leczniczym.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego 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 rzeczywistej ceny (w tym RSS).

Jak wskazano w 5 rozdziale niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej jest pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda). Koszt 3 miesięcznej terapii tym lekiem przy dawkowaniu 200 mg co 2 tygodnie (zgodnie z badaniem Metaxas 2018) wynosi:

- lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiolka á 4 ml): 236 593,42 zł,
- lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg (1 fiolka): 202 794,24 zł.

Wpływ 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 15 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE].

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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 29.09.2020 r., znak PLD.4530.2846.2020.1.SG (data wpływu do Agencji: 30.09.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2020 r. poz. 1398), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C50.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- ✓ dotychczasowe leczenie 65-letniego chorego: wideotorakoskopia prawostronna z pleurodezą talkową (05.09.2017), po 4 liniach chemioterapii paliatywnej: pemetreksed + cisplatyna (10.2017–02.2018), pemetreksed + karboplatyna (08–12.2018), winorelbina doustna (6–12.2019), gemcytabina (od 12.2019 – aktualnie progresja kliniczna)
- ✓ chory w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1).

W treści wniosku znajdują się informacje o uwzględnieniu wyników badania klinicznego IFCT-1501 MAPS2, wskazujące leczenie nivolumabem. "Chory kwalifikuje się do powyższego leczenia, rokuje dalsze leczenie. Wyczerpano inne możliwości leczenia."

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label.

Produkt leczniczy Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast wielokrotnej ocenie w ramach procedury RDTL w innych wskazaniach, w tym m.in. w leczeniu: raka nerki, raka urotelialnego, raka jelita grubego, chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka jamy ustnej, gardła, nosogardzieli, gardła dolnego migdałka podniebiennego, raka języka i krtani czy raka drobnokomórkowego płuc.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Międzybłoniak (ang. mesothelioma, kod ICD-10: C45.0) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z powierzchniowych komórek komórek submezotelialnych, które wyściełają opłucną oraz osierdzie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej.

Epidemiologia

Średni wiek zachorowania to ok. 60 rok życia. Zachorowalność ocenia się na 0,9:100000. Liczba zarejestrowanych rozpoznań w Polsce wynosi około 320 rocznie. Mężczyźni chorują 3–5 razy częściej niż kobiety.

Etologia i czynniki ryzyka

Udokumentowane jest zwiększone ryzyko zachorowania u osób narażonych na kontakt z azbestem. Największe ryzyko dotyczy osób zatrudnionych w kopalniach azbestu i ich rodzin zamieszkałych w pobliżu złóż tego minerału, a także osób bezpośrednio narażonych na działanie azbestu podczas wieloletniej pracy w przemyśle stoczniowym. Liczba zachorowań na międzybłoniaka opłucnej wzrasta w większości krajów, co przypisuje się dużemu narażeniu społeczeństwa na kontakt z azbestem w poprzednich dekadach (w przeszłości stosowanego masowo w budownictwie, przemyśle tekstylnym, stoczniowym oraz samochodowym). Bezpośredni kontakt z azbestem można udowodnić u około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. W większości przypadków międzybłoniak rozwija się po wielu latach (nawet kilkudziesięciu) od narażenia. Ponadto w etiologii postuluje się rolę wirusa *simian virus 40*. Nie wykazano związku pomiędzy paleniem papierosów a występowaniem międzybłoniaka.

W utkaniu histologicznym *mesothelioma* występują komponenty nabłonka i mięsaka. Najczęstszy jest typ nabłonkowy (ok. 55%), w którym rokowanie jest nieco lepsze niż w pozostałych. Rzadszy jest typ mieszany (ok. 30%), a najrzadziej (ok. 15%) występuje typ mięsakowaty, cechujący się szczególnie agresywnym przebiegiem.

Obraz kliniczny

Międzybłoniak długo pozostaje bezobjawowy, rozpoznawany jest najczęściej w zaawansowanym stadium. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: ból w klatce piersiowej, duszności, kaszel, wysięk do opłucnej, utrata masy ciała, zniekształcenie klatki piersiowej. Guz jest agresywny głównie miejscowo, dominuje naciekanie okolicznych tkanek. Czas przeżycia to 4–18 miesięcy.

Diagnostyka

W diagnostyce *mesothelioma* stosuje się badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, CT) i badanie cytologiczne płynu wysiękowego w opłucnej. Decydująca jest biopsja i badanie histologiczne guza. W ocenie stopnia zaawansowania choroby pomocny jest PET-CT.

Leczenie

Złośliwy międzybłoniak opłucnej należy do nowotworów, w których leczenie ma niewielki wpływ na czas przeżycia – z tego powodu nie ma powszechnie przyjętego standardowego postępowania:

1. Leczenie operacyjne – jedyną szansę wyleczenia stwarza doszczętny zabieg operacyjny. Doszczętność resekcji można osiągnąć za pomocą pneumonektomii zewnątrzopłucnowej (wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją. Alternatywnym postępowaniem jest pleurektomia i dekortykacja (resekcja z oszczędzeniem płuca — usunięcie opłucnej z wycięciem lub bez wycięcia części przepony i osierdzia). W obu przypadkach najczęściej wykonuje się wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Radykalne leczenie chirurgiczne jest możliwe jedynie w postaci nabłonkowej w stopniach zaawansowania I, II i III (bez cechy N2). W większości przypadków operacja ma charakter cytoredukcyjny lub typowo paliatywny np. jej celem jest zmniejszenie gromadzenia się płynu wysiękowego w jamie opłucnej. U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą CHT i RT.
2. Radioterapia – stosowana u wybranych chorych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub w skojarzeniu z resekcją. Możliwości zastosowania radykalnej radioterapii są jednak ograniczone z uwagi na typową dla tego nowotworu miejscową rozległość guza. Paliatywna radioterapia stanowi postępowanie z wyboru dla chorych z dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej towarzyszącymi zaawansowanym stadium nowotworu. Rozwój technik RT, a zwłaszcza wprowadzenie napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia i umożliwił stosowanie wyższych dawek. W efekcie doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego nowotworu po leczeniu chirurgicznym i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia.
3. Leczenie skojarzone (radio- i chemioterapia) – nie wydłuża istotnie czasu przeżycia w porównaniu z wyłączną radioterapią.
4. Chemioterapia – stosowana w zaawansowanych stadiach nowotworu. U części chorych uzyskuje się regresję guza, ale na ogół jest ona niepełna i krótkotrwała. Największą skuteczność w międzybłoniaku wykazują niektóre antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltytreksed) oraz cisplatyna, doksorubicyna i winorelbina. Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z CHT drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina). Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych – bewacyzumabu lub nintedanibu – zwiększa skuteczność CHT z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu.
5. Do paliatywnych zabiegów zapobiegających gromadzeniu się wysięku nowotworowego należą pleurektomia lub pleurodeza (najlepiej z użyciem talku).

Rokowanie

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu choroby wynosi 4–18 miesięcy. Rokowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych postaciach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku.

[Źródło: raport OT.434.30.2017, Szczelik 2016, PTOK 2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rokowanie w ZMO, niestety, jest złe. Przeżycie bez leczenia oscyluje od 4 do 7 miesięcy. Całkowita mediana przeżywalności po EPP to około 19 miesięcy a po PD – 30 miesięcy.

Skutkiem następstw ocenianej choroby przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia pacjentów.

[Źródło: <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/147572,miedzybłoniak-opłucnej-podsumowanie-aktualnych-2015-zalecen-esmo>]

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10mg/ml oraz fiołka 40mg/4ml
Wnioskowane wskazanie	Międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Czerniak (ang. Melanoma):</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) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko 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 (ang. Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC):</u> Opdivo 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 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 i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. Squamous Cell Carcinoma 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 (ang. Urothelial Carcinoma):</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>
Wnioskowane dawkowanie	3mg/kg masy ciała co 2 tygodnie

Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) wydała zgodę na stosowanie immunoterapii produktem Opdivo w innych dodatkowych wskazaniach. Są to:

- Rak jelita grubego (ang. *Colorectal Cancer*) u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych (od 12 roku życia wzwyż) z przerzutami o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability-high* MSI-H) lub z niezgodnością deficytu naprawczego (ang. *mismatch repair deficient* – dMMR), u których nastąpiła progresja (lub brak tolerancji) na wcześniejsze leczenie chemoterapią opartą o fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan;
- Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular Carcinoma* – HCC) u pacjentów, którzy byli leczeni sorafenibem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem;
- Rak płaskonabłonkowy przetyku (ang. *Esophageal Squamous Cell Carcinoma* – ESCC) u pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem, u których zastosowano wcześniej chemoterapię opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny;
- Drobnokomórkowy rak płuca (ang. *Small Cell Lung Cancer* – SCLC) w leczeniu pacjentów z przerzutami z progresją po przebytej chemioterapii opartej na związkach platyny i co najmniej jednej innej linii leczenia.

Powyższe wskazania zostały zatwierdzone w trybie przyspieszonym na podstawie ogólnego wskaźnika odpowiedzi i czasu trwania tej odpowiedzi.

Ponadto FDA w dniu 02.10.2020 wydała zgodę na wykorzystanie nivolumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (ang. *Malignant Pleural Mesothelioma* – MPM) jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z ipilimumabem.

[Źródło: FDA 2020]

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania niwolumabu we wskazaniu: międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.10.2020 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)	międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Opdivo (niwolumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Pembrolizumab/dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
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

Do niniejszego opracowania włączono randomizowane badanie Scherpereel 2019, eksperymentalne jednoramienne badanie Okada 2019, retrospektywne badanie Nakamura 2020.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IFCT-1501 MAPS2 Scherpereel 2019 <u>Źródło finansowania:</u> French Cooperative Thoracic Intergroup	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, nieporównawcze badanie open-label fazy II Typ hipotezy: zerowa, alternatywna Liczba ośrodków: 21 (Francja) Interwencje: - dożylnie niwolumab (60 min. wlew; 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie) - dożylnie niwolumab (60 min. wlew; 3 mg/kg co 2 tygodnie) + dożylnie ipilimumab (90 min. wlew; 1 mg / kg co 6 tygodnie) Okres obserwacji: mediana follow-up 20,1 miesiące (IQR 19,6–	Kryteria włączenia: - wiek \geq 18 lat ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej, który został potwierdzony histologicznie biopsją płucnej (zalecana torakoskopia), niezależnie od ekspresji białka PD-L1; - progresja choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST dla międzybłoniaka w wersji 1.018 (oceniana za pomocą TK przez trzech radiologów doświadczonych w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej), po jednej lub dwóch liniach chemioterapii, z których co najmniej jedna zawierała terapię skojarzoną składającą się z pemetreksedu i platyny (dodanie do terapii skojarzonej bewacyzumabu również akceptowalne), bez obowiązkowego okresu eliminacji leku z ustroju; - stopień sprawności 0–1 według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), brak utraty masy ciała $<$ 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy i brak kwalifikacji do zabiegu operacyjnego (według opinii wielospecjalistycznej komisji ds. złośliwego międzybłoniaka płucnej, w tym chirurga klatki piersiowej), z co najmniej jedną zmianą (guz płucnej, lite zgrubienie) mierzalną w TK i oczekiwaną długością życia $>$ 12 tygodni; - po ustąpieniu objawów toksyczności związanej z	Pierwszorzędowy: - wskaźnik kontroli choroby (DCR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedzią na leczenie lub ze stabilizacją choroby (SD) po 12 tygodniach od randomizacji, oceniony według kryteriów klasyfikacji RECIST przez niezależny zespół obejmujący trzech radiologów (z zaślepieniem metody leczenia) Pozostałe: - przeżycie całkowite (OS) (czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (czas od randomizacji do udokumentowania progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej); - jakość życia (QoL) oceniana za pomocą kwestionariusza LCSS przy każdej infuzji; - bezpieczeństwo;

	20,3),	<p>poprzednim leczeniem do akceptowalnego stanu wyjściowego lub stopnia 0 lub 1, z wyjątkiem toksyczności nie stanowiącej zagrożenie bezpieczeństwa leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiednie parametry hematologiczne, wątroby i nerek (klirens kreatyniny \geq 60 ml/min) w ciągu 7 dni od włączenia do badania i dostępna tkanka guza do oceny immunohistochemicznej ekspresji białka PD-L1. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynna lub przebyta choroba zapalna jelit (np. krwotoczne zapalenie odbytnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna); - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - ostatnio przebyte inne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak; - międzybłoniak otrzewnej lub osierdzia bez zajęcia opłucnej w momencie rozpoznania; - szczepienie zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje 30 dni przed randomizacją; - aktywna, rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna; - aktywne lub niekontrolowane infekcje lub poważne choroby lub schorzenia, które nie pozwalają na postępowanie zgodnie z protokołem; - rozpoznany pierwotny niedobór odporności lub leczenie immunosupresyjne w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania; - leczenie kortykosteroidami w dawce $>$ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika w ciągu 14 dni poprzedzających włączenie do badania; - przebyta choroba śródmiąższowa płuc; - wcześniej zastosowane terapie zawierające: przeciwciała anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA4 lub jakiegokolwiek inne przeciwciała lub leki specyficznie ukierunkowane na kostymulację komórek T lub szlaki transdukcji sygnału. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niwolumab (n=63) - niwolumab + ipilimumab (n=62) 	<p>- korelacja między ekspresją białka PD-L1 w komórkach nowotworu a ORR, DCR, PFS i OS (<i>opisany jako punkt końcowy w publikacji z 2018; w publikacji z 2019 też opisano ale tylko w wynikach</i>).</p>
<p>Nakamura 2020 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe, retrospektywne, jednoramienne badanie kohortowe typu open-label II fazy</p> <p>Interwencja: niwolumab dożylnie 240 mg co 2 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby (PD) lub niedopuszczalnej toksyczności</p> <p>Okres obserwacji: 08.2018 – 12.2019</p> <p>Mediana czasu obserwacji: 6 miesięcy (zakres 1–14 miesięcy)</p> <p>Czas trwania leczenia: 3 miesiące (zakres 1–14 miesięcy)</p> <p>Mediana cykli leczenia: 8 (zakres 2–32 cykle)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja po nawrocie lub chemioterapia adjuwantowa, w tym leczenie pemetrekse dem na bazie pochodnych platyny - brak odpowiedzi na chemioterapię adjuwantową <p>Kryteria wykluczenia: Nie podano</p> <p>Liczba pacjentów n = 35</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane (AEs) zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wg. <i>National Cancer Institute</i>, wersja 5.0 (CTCAE v5.0) - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> - ORR) na leczenie zgodnie ze zmodyfikowaną wersją kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach stałych (mRECIST) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD) - progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>, PD) - częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>, PR) - całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR) - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR) - całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>,

MERIT (Okada 2019) Japonia Źródło finansowania: b.d.	Typ badania: Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne drugiej fazy. Czas trwania badania: 16.06.2016 – 14.03.2018 Interwencja: 240mg nivolumab dożylnie wlew przez 30min raz na 2 tygodnie Mediana czasu obserwacji: 16,8 (1,8–20,2)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 20 lat • Histologiczne potwierdzenie złośliwego międzybłoniaka płucnej • Pacjenci z przerzutami nie poddani operacji • Pacjenci nie tolerujący lub odporni na ≤ 2 schematy chemioterapii, w tym leczenia na bazie platyny i pemetreksedu • Pacjenci z jedną mierzalną zmianą nowotworową zidentyfikowaną wg kryteriów mRECIST, potwierdzoną w badaniu obrazowym w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania • Dostępne próbki guza pobrane od pacjenta (nowe lub archiwalne) do analizy ekspresji PD-L1 • Stan sprawności oceniony wg skali Eastern Cooperative Oncology Group na 0 lub 1 Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie reakcje nadwrażliwości na jakikolwiek inny lek, w tym produkty zawierające przeciwciała • współistniejąca choroba autoimmunologiczna lub historia przewlekłej lub nawracającej choroby autoimmunologicznej; • liczne nowotwory pierwotne • przerzuty do mózgu lub opon mózgowych • obecna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc lub zwłóknienie płuc rozpoznane na podstawie obrazowania lub wyników klinicznych; • wcześniejsze leczenie nivolumabem, przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1 lub PD-L2 lub jakimkolwiek innymi przeciwciałami terapeutycznymi lub farmakoterapią w celu regulacji limfocytów T Liczba pacjentów: 34	PFS) Pierwszorządowy: <ul style="list-style-type: none"> - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) na leczenie zgodnie ze zmodyfikowaną wersją kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach stałych (mRECIST) Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> - oceniany przez badaczy obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) - mediana redukcji rozmiaru docelowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych - stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD) - progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>, PD) - częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>, PR) - całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>, CR) - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR) - całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)
---	--	---	---

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Scherpereel 2019

W publikacji Scherpereel 2019 uwzględniono wyniki dla 108 pacjentów dla pierwszorządowego punktu końcowego, natomiast skuteczność (przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite) oceniano dla losowo przydzielonej populacji intention-to-treat (125 pacjentów w populacji ITT [63 w grupie pacjentów stosujących nivolumabu i 62 w grupie stosującej nivolumab + ipilimumab]). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl przypisanej im badanej terapii (63 pacjentów w grupie stosującej nivolumab i 61 z 62 pacjentów w grupie stosującej nivolumab + ipilimumab). Jakość życia oceniano u wszystkich pacjentów, których można było ocenić pod kątem odpowiedzi na leczenie lub przeżycia po 12 tygodniach.

Autorzy wskazują, iż nie są w stanie wskazać najlepszej farmakoterapii spośród obu schematów leczenia - pojedynczego przeciwciała monoklonalnego anti-PD-1 lub kombinowanej immunoterapii. Z uwagi na to, autorzy nie mogli zdecydować się na wybór odpowiedniej statystycznej hipotezy porównawczej dla przeżycia (wolnego od choroby lub całkowitego) jako głównego punktu końcowego, testującego z góry założoną najlepszą terapię. Takie rozważania doprowadziły autorów do wybrania klasycznego nieporównawczego projektu dla randomizowanego badania fazy 2, nieprzystosowanego do bezpośrednich porównań, ale umożliwiającego badanie dwóch schematów stosowania immunologicznych inhibitorów punktów końcowych jednocześnie.

Tabela 4. Wyniki badania po 12 tygodniach terapii

Punkt końcowy: n [% (95%CI)]	niwolumab (n=54)	niwolumab + ipilimumab (n=54)
OR (obiektywna odpowiedź)	10 [18,5% (8,2–28,9)]	15 [27,8% (15,8–39,7)]
SD (stabilizacja choroby)	14 [25,9% (14,2–37,6)]	12 [22,2% (11,1–33,3)]
DCR (Wskaźnik kontroli choroby)	24 [44,4% (31,2–57,7)]	27 [50,0% (36,7–63,3)]
DP (progresja choroby)	27 [50,0 (36,7–63,3)]	23 [42,6% (29,4–55,8)]
kliniczna progresja (bez TK)	2 [3,7% (0,0–8,7)]	1 [1,8% (0,0–5,4)]
toksyczność przed 12 tygodniami	0	0
zgon	0	2 [3,7% (0,0–8,7)]

Tabela 5. Wyniki badania dla populacji ITT po 12 tygodniach terapii

Punkt końcowy	niwolumab (n=63)	niwolumab + ipilimumab (n=62)
odpowiedź na leczenie		
DCR po 12 tygodniach: n [%,(95% CI)]	25 [39,7% (27,6–51,8)]	32 [51,6% [39,2–64,1]]
OR: n [%,(95% CI)]	11 [17,5% (8,1–26,8)]	16 [25,8% [14,9–36,7]]
SD: n [%,(95% CI)]	14 [22,2% (12,0–32,5)]	16 [25,8% [14,9–36,7]]
DP: n [%,(95% CI)]	34 [54,0% (41,7–66,3)]	23 [37,1% [25,1–49,1]]
kliniczna progresja (bez TK): n [%,(95% CI)]	34 [54,0% (41,7–66,3)]	23 [37,1% [25,1–49,1]]
mediana DOR w momencie odcięcia danych: miesiące (95% CI)	7,4 (4,1–11,9%)	8,3 (3,–14,0)
DP lub zgon do czasu odcięcia danych: n (%)	58 (92%)	53 (85%)
zgon do czasu odcięcia danych: n (95% CI)	41 (65%)	32 (52%)
zgon: n [%,(95% CI)]	1 [1,6% (0,0–4,7)]	4 [6,4% [0,3–12,6]]
PFS (czas przeżycia wolny od choroby)		
PFS: miesiące (95% CI)*	4 (2,8–5,7)	5,6 (3,1–8,3)
1-roczyzny PFS: % (95% CI)	15,9% (6,8–24,9)	22,6% (12,2–33,0)
OS (przeżycie całkowite)		
mediana OS w momencie odcięcia danych: miesiące (95% CI)	11,9 (6,7–17,7)	15,9 (10,7–nie osiągnięto)
1-roczyzny OS: % (95%)	49,2 (36,9–61,6)	58,1% (45,8–70,3)
bezpieczeństwo		
toksyczność przed 12 tygodniami	0	1 [1,6% [0,0–4,7]]
DARE – wszystkie stopnie: n (%)	56 (88,9)	57 (93,4)
DARE stopnia 3: n (%)	8 (12,7)	14 (22,9)
DARE stopnia 4: n (%)	1 (1,6)	2 (3,3)
DARE stopnia 5: n (%)	0 (0)	3 (4,9)**

* mediana follow-up wynosiła 20,1 miesiące (IQR 19,6–20,3)

** jedna ostra niewydolność nerek, jedno ostre zapalenie wątroby i jedno zapalenie mózgu

Jakość życia (QoL) oceniana za pomocą kwestionariusza LCSS

Ocena jakości życia pacjentów została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza LCSS, wyrażona jako odsetek pacjentów, którzy zgłosili pogorszenie jakości życia między początkiem terapii oraz po 12. tygodniu. Nie stwierdzono znaczących różnic między grupami w zakresie odsetka pacjentów zgłaszających spadek jakości życia po 12 tygodniach w każdej pozycji kwestionariusza.

Bezpieczeństwo

W badaniu przeanalizowano bezpieczeństwo stosowania obydwu interwencji, W grupie otrzymującej niwolumab i ipilimumab wystąpiły trzy poważne DARE stopnia 5. (zgony): jedna ostra niewydolność nerek, jedno ostre zapalenie wątroby i jedno zapalenie mózgu. Nie wystąpiły niehematologiczne DARE stopnia 5.

Tabela 6. Bezpieczeństwo

DARE: n (%)	niwolumab (n=63)			niwolumab + ipilimumab (n=61)		
	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4
jakikolwiek DARE	47 (75)	8 (13)	1 (2)	38 (62)	14 (23)	2 (3)
poważne DARE	1 (2)	2 (3)	0	7 (11)	6 (10)	1 (2)
przerwanie leczenia z powodu DARE	2 (3)	1 (2)	0	4 (7)	7 (11)	2 (3)
zgony związane z terapią	0	0	0	0	0	0
DARE pochodzenia immunologicznego	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4
zapalenie jamy ustnej	4 (6)	1 (2)	0	4 (7)	0	0
artretyzm	3 (5)	0	0	7 (11)	0	0
wzrost aktywności AST	2 (3)	0	0	3 (5)	4 (7)	0
wzrost aktywności ALT	1 (2)	0	0	4 (7)	4 (7)	0
wzrost poziomu lipazy	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
obrzęk obwodowy	4 (6)	0	0	3 (5)	1 (2)	0
γ-glutamylotransferaza	1 (2)	0	0	3 (5)	3 (5)	0
wzrost amylazy	1 (2)	1 (2)	0	3 (5)	0	0
ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3 (5)	0	0	0	2 (3)	0
ostra niewydolność nerek	0	0	0	0	0	1 (2)
zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	0	0	0	2 (3)	2 (3)	0
zapalenie jelita grubego	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
zapalenie płuc	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
polineuropatia	0	0	0	0	1 (2)	0
ARDS	0	0	0	0	1 (2)	0
niewydolność serca	0	0	0	0	1 (2)	0
perfigoid pęcherzowy	0	0	0	0	1 (2)	0
zapalenie mózgu	0	0	0	0	0	0
zapalenie wątroby	0	0	0	0	2 (3)	0
hiperbilirubinemia	0	0	0	0	1 (2)	0
hiponatremia	0	0	0	0	1 (2)	0
zapalenie przysadki mózgowej	0	0	0	0	1 (2)	0
śródmiażdżowa choroba płuc	0	0	0	0	1 (2)	0
wysięk osierdziowy	0	1 (2)	0	0	0	0
wysięk opłucnowy	0	1 (2)	0	0	0	0
niehematologiczne DARE	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4
astenia lub zmęczenie	25 (40)	1 (2)	0	31 (51)	3 (5)	0
biegunka	9 (14)	0	0	16 (26)	1 (2)	1 (2)

zmniejszony apetyt	14 (22)	0	0	11 (18)	0	0
nudności lub wymioty	11 (17)	1 (2)	0	12 (20)	0	0
świąd	6 (10)	0	0	15 (25)	0	0
zaparcie	7 (11)	0	0	9 (15)	0	0
utrata masy ciała	6 (10)	0	0	7 (11)	1 (2)	0
sucha skóra	3 (5)	0	0	9 (15)	0	0

Nakamura 2020

W publikacji Nakamura 2020 uwzględniono wyniki dla 35 pacjentów, otrzymujących niwolumab z powodu nawrotu MPM. Łącznie 24 pacjentów (68,6%) ukończyło leczenie multimodalne. Mediana czasu do nawrotu po operacji wyniosła 16 miesięcy. Miejsca pierwszego nawrotu były miejscowe u 22 pacjentów, a u 7 pacjentów. Wznowa miejscowa i odległa wystąpiła u 6 chorych zaś u 8 pacjentów (22,9%) wystąpił tylko nawrót ogniskowy. Około 23 pacjentów (65,7%) przeszło terapię poznawczą przed podaniem niwolumabu. Początkowe leczenie po nawrocie obejmowało ≥ 3 cykle chemioterapii (n=20), zabieg chirurgiczny (n=1), radioterapię (n=1) i ablację prądem o częstotliwości radiowej (n=1). Przed podaniem niwolumabu 21 chorych otrzymało chemioterapię z powodu nawrotu pooperacyjnego. Około 14 chorych otrzymało niwolumab jako leczenie systemowe pierwszego rzutu nawrotu pooperacyjnego.

Tabela 7. Wyniki skuteczności nivolumabu

Punkt końcowy		niwolumab (n=35)
Najlepsza ogólna odpowiedź	całkowita odpowiedź (CR)	1
	częściowa odpowiedź (PR)	6
	stabilizacja choroby (SD)	18
	progresja choroby (PD)	8
Przeżycie całkowite	Mediana czasu	13,1 miesiąca
	Odsetek w 6 miesiącu	78,1 %
	Odsetek w 12 miesiącu	54,1 %
PFS (czas przeżycia wolny od choroby)	Mediana czasu	4,4 miesiąca
	Odsetek w 6 miesiącu	31,9 %
	Odsetek w 12 miesiącu	17,1%
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)		20 %
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)		77,1%

W przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu, spośród 35 pacjentów, którym podano niwolumab, łącznie zgłoszono 39 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 28 pacjentów (80%), zaś tylko 4 (11,4%) z nich to działania niepożądane stopnia 3. Nie zaobserwowano działań niepożądanych 4 i 5 stopnia. Należy podkreślić, że pacjenci biorący udział w badaniu mieli zwiększone ryzyko wystąpienia AEs, co wynika z wcześniejszej historii leczenia (chemioterapia, radioterapia, operacja). Podawanie niwolumabu zostało przerwane u 4 pacjentów, w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: śródmiąższowa choroba płuc, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna i zapalenie tkanki tłuszczowej krezki jelita cienkiego *Mesenteric panniculit*. Otrzymane wyniki dają akceptowalny poziom dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

Tabela 8. Bezpieczeństwo

Działanie niepożądane (AEs)	Liczba pacjentów n=35		
	Stopień 1–2	Stopień 3	Stopień 4–5

Dowolne działanie niepożądane (39 działań niepożądanych u 28 pacjentów)	35	4	0
Niedoczynność tarczycy	11	0	0
Zapalenie skóry	5	0	0
Wzrost poziomu amylazy	3	0	0
Białkomocz	3	0	0
Utrata wagi	2	0	0
Wzrost poziomu lipazy2	2	0	0
Nudności / wymioty	2	0	0
Śródmiąższowa choroba płuc	0	2	0
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	0	1	0
Wrzody dwunastnicy	0	1	0
Wzrost poziomu fosfatazy a kaicznej	1	0	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	0	0
Nadczynność tarczycy	1	0	0
Zapalenie tkanki tłuszczowej krezki jelita cienkiego, <i>Mesenteric panniculit</i>	1	0	0
Półpasiec	1	0	0
Zawroty głowy	1	0	0
Utrata apetytu	1	0	0

Okada 2020

W badaniu wzięło udział 34 pacjentów ze zdiagnozowanym międzybłoniakiem opłucnej o histopatologicznych podtypach epiteloidalnym (27 pacjentów), dwufazowym (4 pacjentów) oraz sarkomatoidalnym (3 pacjentów). Średnia wieku wynosiła 68 lat, większość badanych to mężczyźni (85%). 71 % pacjentów otrzymywało wcześniej jedną linię leczenia, 29% otrzymywało dwie linie leczenia.

Jako 1 linię leczenia stosowano:

- pemetreksed + cisplatyna/carboplatin (91% pacjentów),
- pemetreksed + cisplatyna + BBI608 (6% pacjentów),
- pemetreksed + cisplatyna + bevacizumab (3% pacjentów).

W przypadku wcześniejszego leczenia 2 linii stosowano gemcytabinę u 3 pacjentów, pemetreksed + cisplatyna/carboplatin u 3 pacjentów, sam pemetreksed u 2 pacjentów, inne terapie u 2 pacjentów.

Tabela 9. Wyniki skuteczności nivolumabu

Punkt końcowy		Wynik
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	ogólnie	29% (16.8–46.2)
	Podtyp epiteloidalny (n = 27)	26% (13.2–44.7)
	Podtyp dwufazowy (n = 4)	25% (4.6–69.9)
	Podtyp sarkomatoidalny (n = 3)	67% (20.8–93.9)
Przeżycie całkowite	Mediana czasu	17.3 miesiące (95% CI, 11.5– nie osiągnięty),
	Odsetek w 6 miesiącu	85% (95% CI, 68.2–93.6)
	Odsetek w 12 miesiącu	59% (95% CI, 40.6–73.2)
Najlepsza ogólna odpowiedź	całkowita odpowiedź (CR)	0% (0.0–10.2)

	częściowa odpowiedź (PR)	29% (16.8–46.2)
	stabilizacja choroby (SD)	38% (23.9–55.0)
	progresja choroby (PD)	26%
	NE	2
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)		68% (50.8–80.9)
Mediana czasu trwania odpowiedzi		11,1 miesiący (95% CI, 3.5–16.2)
Mediana czasu do odpowiedzi		2,63 miesiący (zakres 1,0–6,9)
Mediana PFS (czas przeżycia wolny od choroby)		6,1 miesiący
Mediana redukcji rozmiaru docelowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych		61% (IQR 48–72).

Zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny dowolnego stopnia wystąpiły u 94% pacjentów, 3 lub 4 stopnia u 47% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 76% pacjentów, stopnia 3 lub 4 – u 32% pacjentów.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 41% pacjentów, przy czym u 32% – były związane z leczeniem. W przypadku 4 pacjentów występujące zdarzenia doprowadziły do przerwania leczenia.

Tabela 10. Bezpieczeństwo

Zdarzenie	Dowolny stopień	Stopień 3–4
Wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego	32 (94)	16 (47)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥5% pacjentów)		
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (29)	0 (0)
Zmniejszenie masy ciała	7 (21)	0 (0)
Biegunka	6 (18)	2 (6)
Wysypka	6 (18)	1 (3)
Gorączka	6 (18)	0 (0)
Zwiększona aktywność lipazy	5 (15)	4 (12)
Zapalenie jamy ustnej	5 (15)	1 (3)
Mdłości	5 (15)	0 (0)
Zwiększenie poziomu amylozy	4 (12)	2 (6)
Zmniejszony apetyt	4 (12)	2 (6)
Ból stawów	4 (12)	0 (0)
Wymioty	3 (9)	0 (0)
Zmęczenie	3 (9)	0 (0)
Złe samopoczucie	3 (9)	0 (0)
Infekcje górnych dróg oddechowych	3 (9)	0 (0)
Zwiększona aktywność γ -glutamylotransferaza	2 (6)	2 (6)
Zapalenie płuc	2 (6)	2 (6)
Anemia	2 (6)	1 (3)
Hipofosfatemia	2 (6)	1 (3)
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (6)	1 (3)
Niedoczynność tarczycy	2 (6)	0 (0)
Zaparcia	2 (6)	0 (0)
Próchnica zębów	2 (6)	0 (0)
Zapalenie błony śluzowej	2 (6)	0 (0)
Obrzęk obwodowy	2 (6)	0 (0)
Zmniejszona liczba limfocytów	2 (6)	0 (0)

Hiperkaliemia	2 (6)	0 (0)
Hipoalbuminemia	2 (6)	0 (0)
Mialgia	2 (6)	0 (0)
Duszność	2 (6)	0 (0)
Odma płucna	2 (6)	0 (0)
Wysypka plamisto-grudkowa	4 (12)	0 (0)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	15 (44)	3 (9)
AEs prowadzące do zakłóceń leczenia	15 (44)	10 (29)

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania nivolumabu w monoterapii na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo

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

Tabela 11. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii na podstawie ChPL Opdivo

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych	często
	zapalenie płuca ^a , zapalenie oskrzeli	niezbyt często
	aseptyczne zapalenie opon mózgowych	częstość nieznana
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	histiocytarnemartwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba K kuchiFujimoto)	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	bardzo często
	eozynofilia	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość	często
	reakcja anafilaktyczna	rzadko
	odrzućenie przeszczepionego narządu litego, sarkoidoza	częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	często
	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca	niezbyt często
	kwasica ketonowa	rzadko
	niedoczynność przytarczyc	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	często
	odwodnienie, kwasica metaboliczna	niezbyt często
	zespół rozpadu guza	częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby	niezbyt często
	zastój żółci	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	często
	polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)	niezbyt często
	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu	rzadko

Zaburzenia oka	zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka	niezbyt często
	zespół Vogta-Koyanagi-Harad	częstość nieznaną
Zaburzenia serca	częstoskurcz, zaburzenia osierdzia	niezbyt często
	arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	często
	zapalenie naczyń	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie płuc, duszność, kaszel	często
	wysięk opłucnowy	niezbyt często
	nacieki w płucach	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności	bardzo często
	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach	często
	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka	niezbyt często
	wrzód dwunastnicy	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd	bardzo często
	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie	często
	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka	niezbyt często
	toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo –szkieletowe, ból stawów	często
	polimialgiareumatyczna, zapalenie stawów	niezbyt często
	zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe), rabdomioliza	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenia nerek)	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	bardzo często
	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)	często
	ból, ból w klatce piersiowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AspAt, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia	bardzo często
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	często
	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała	często
Pogrubioną czcionką zaznaczono zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często		

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

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod

uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

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

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

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne do raportu WS.422.2.2019 dotyczące ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Opdivo do dnia 15.10.2020 r.

EMA

16.10.2020 Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) w monoterapii w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku, po uprzedniej chemioterapii skojarzonej opartej na bazie pochodnych fluoropirymidyny i platyny

17 września 2020 Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu i z 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja EGFR ani translokacja ALK.

28 lutego 2020 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie wcześniej nieleczzonego przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

16 listopada 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię w sprawie stosowania preparatu Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu w leczeniu raka nerkowokomórkowego (raka nerki).

W dniu 27 lipca 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers SquibbPharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego u dorosłych.

28 czerwca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Opdivo. Komitet przyjął następujące nowe wskazanie: Leczenie adjuwantowe czerniaka –Opdivo jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

W dniu 15 września 2017 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo w leczeniu raka wątrobowokomórkowego po wcześniejszej terapii sorafenibem u dorosłych.

URPL, FDA

Na stronach Agencji rządowych, w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dnia 16-19.10.2020 r., nie zidentyfikowano nowych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

[Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf]

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej (C45) CS IV. Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

W opinii eksperta, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr. n. med. Wiesława Bala: „Stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie. Lek poza wskazaniem rejestracyjnym”

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 7 października 2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywnych technologii lekowych do ocenianej. Zastosowano słowa kluczowe: międzybłoniak opłucnej, pleural mesothelioma, malignant pleural mesothelioma, malignant mesothelioma. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_główna;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Respiratory Society (ERS) <https://www.ersnet.org/>;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>.
- światowe:
 - Guidelines International Network (GIN) <https://g-i-n.net/>;
 - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/>;
 - International Mesothelioma Interest Group (iMiG) <https://imig.org/>.
- inne:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
 - British Thoracic Society (BTS) <https://www.brit-thoracic.org.uk/>;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych: z 2020 r. (NCCN), z 2019 r. (PTOK, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO), z 2018 r. (ASCO, BTS) oraz z 2015 r. (ESMO).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">PTOK 2019 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu międzybłoniaka opłucnej</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stopniach I–III po wykluczeniu obecności cechy N2 należy rozważyć możliwość wykonania doszczętnej resekcji. Jeżeli nie jest to możliwe, postępowanie chirurgiczne ma na celu opanowanie gromadzenia się wysięku w opłucnej (pleurodeza lub dekortykacja) (II, B). • U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w zaawansowanym stadium należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed) (I, A). • U wybranych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w zaawansowanym stadium można rozważyć zastosowanie chemioterapii II linii (II, B). • U chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej należy rozważyć zastosowanie radioterapii w ramach skojarzonego leczenia z udziałem chirurgii i chemioterapii. Radioterapia może być również rozważana w leczeniu paliatywnym (II, B). <p><i>Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:</i> <i>Jakość naukowych dowodów: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i> <i>Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p style="text-align: center;">NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Panel NCCN zaleca stosowanie bewacyzumabu, cisplatyny i pemetreksedu (kategoria 1), a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem u pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. • Inne akceptowalne opcje chemioterapii skojarzonej pierwszego rzutu zalecane przez NCCN obejmują: 1) pemetreksed / karboplatynę; 2) gemcytabina / cisplatyna. Gemcytabina / cisplatyna może być stosowana u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować pemetreksedu. • Panel NCCN zaleca (kategoria 2A) stosowanie bewacyzumabu z karboplatyną / pemetreksedem z lub bez podtrzymującego leczenia bewacyzumabem jako opcji leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

	<p>Dopuszczalne opcje leczenia pierwszego rzutu w monoterapii obejmują pemetreksed lub winorelbina dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii skojarzonej opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Późniejsza terapia systemowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Panel NCCN zaleca następujące opcje immunoterapii dla pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej: 1) monoterapia pembrolizumabem (kategoria 2A); lub 2) niwolumabem z (lub bez) ipilimumabu (kategoria 2A). Panel NCCN zaleca również kolejne opcje chemioterapii, w tym pemetreksed (jeśli nie był podawany w pierwszej linii) (kategoria 1), winorelbina lub gemcytabinę. <p>Późniejsza terapia systemowa: Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pemetreksed (jeśli nie jest podawany w pierwszej linii) (kategoria 1) <p>Rozważyć ponowną próbę, jeśli dobra, trwała odpowiedź w momencie przerwania początkowej chemioterapii została przerwana</p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab ± ipilimumab Pembrolizumab <p>Inne zalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> Winorelbina Gemcytabina <ul style="list-style-type: none"> <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3: Na podstawie dowolnej jakości dowodów istnieje poważny spór NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i> <i>Kategorie preferencji NCCN: Preferowana interwencja: Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach, przystępność. Inna zalecana interwencja: inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na dowodach niższej jakości; lub znacznie mniej przystępne a przynoszące podobne rezultaty. Przydatne w określonych okolicznościach: inne interwencje, które można zastosować u wybranych populacjach pacjentów (określone w zaleceniach). Wszystkie zalecenia uważa się za właściwe.</i> <p><i>Uwaga: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta z rakiem jest badanie kliniczne. Udział w badaniach klinicznych jest szczególnie polecany.</i></p>
<p>ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2019 (Europa)</p>	<p>Terapia farmakologiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecamy terapię skojarzoną (chemioterapię) pierwszej linii leczenia zawierającą platynę i pemetreksed (z suplementacją kwasu foliowego i witaminy B12) u pacjentów kwalifikujących się do terapii (chemioterapii) (dobry stan sprawności, stan sprawności 0–2 wg skali ECOG, brak przeciwwskazań) (zalecenie silne, niska jakość danych naukowych). Priorytet badawczy: pacjenci wykazujący przedłużoną objawową i obiektywną odpowiedź na leczenie pierwszej linii (chemioterapii) z użyciem pemetreksedu mogą być ponownie leczeni tym samym schematem w przypadku nawrotu. W pozostałych przypadkach zdecydowanie zaleca się włączanie pacjentów do badań klinicznych. Zalecenie: sugerujemy, aby bewacyzumab, jeśli jest dostępny, był proponowany w skojarzeniu z cisplatyną / pemetreksedem jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewazucimabem i cisplatyną, ale nie dla pacjentów z całkowitą resekcją makroskopową (słabe zalecenie, średnia jakość danych). Priorytet badawczy: nowe odkrycia w immunoterapii są obiecujące, ale wymagają dalszego rozwoju i wyników z trwających lub planowanych badań klinicznych fazy III, zanim będzie można sformułować ostateczne zalecenia dotyczące ich stosowania w rutynowej praktyce klinicznej. Zdecydowanie zaleca się włączenie pacjentów do tych badań.
<p>ASCO 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia międzybłoniaka płucnej Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia powinna być oferowana pacjentom z międzybłoniakiem płucnej, ponieważ poprawia przeżycie i jakość życia (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: silna). Dla bezobjawowych pacjentów z potwierdzonym zajęciem komórek nabłonkowych w badaniu histologicznym i minimalnym zajęciem płucnej, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, przed rozpoczęciem chemioterapii można zaproponować udział w badaniach obserwacyjnych (rodzaj zalecenia: nieformalny konsensus; siła zalecenia: umiarkowana). Wybrany pacjentom ze złym stanem sprawności (PS 2) można zaoferować wyłącznie chemioterapię jednoskładnikową lub opiekę paliatywną. Pacjenci z PS 3 lub wyższym powinni otrzymać opiekę paliatywną (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana). Zalecana jest chemioterapia w pierwszej linii leczenia dla pacjentów z międzybłoniakiem płucnej w postaci pemetreksedu z platyną. Pacjentom należy jednak zaoferować również możliwość udziału w badaniu klinicznym (rodzaj zalecenia: oparty na dowodach; jakość

	<p>dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej pemetreksed poprawia przeżycie u wybranych pacjentów i dlatego może być proponowany pacjentom bez przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazującym korzyści ze stosowania bewacyzumabu stosowano cisplatynę / pemetreksed; dane dotyczące karboplatyny / pemetreksedu i bewacyzumabu są niewystarczające do wzmocnienia zalecenia (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowana). • Bewacyzumab nie jest zalecany u pacjentów z PS 2, z istotnymi chorobami współistniejącymi ze strony układu sercowo-naczyniowego, z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, z wiekiem >75, z ryzykiem krwawienia lub zakrzepów lub z innymi przeciwwskazaniami do stosowania bewacyzumabu (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: umiarkowana). • Dla pacjentów, którzy mogą nie tolerować cisplatyny, można zaproponować karboplatynę jako substytut cisplatyny (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: silna). • Ponowną chemioterapię zawierającą pemetreksed można zaproponować pacjentom z międzybłoniakiem opłucnej, którzy uzyskali trwałą (> 6 miesięcy) kontrolę choroby za pomocą chemioterapii w pierwszej linii leczenia opartej na pemetreksedzie (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana). • Zalecenie 5.2: Biorąc pod uwagę bardzo ograniczoną skuteczność chemioterapii w drugiej linii leczenia u pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej, zaleca się udział w badaniach klinicznych (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: silna). • U pacjentów, u których nie można przeprowadzić badań klinicznych, winorebina może być stosowana jako terapia drugiego rzutu (rodzaj zalecenia: oparty na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana). • Dla bezobjawowych pacjentów z międzybłoniakiem nabłonkowym i z niewielkim obciążeniem chorobą, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, można zaproponować udział w badaniu obserwacyjnym przed rozpoczęciem leczenia systemowego (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana). • Chemioterapię w pierwszej linii leczenia opartą na pemetreksedzie należy podawać od czterech do sześciu cykli. W przypadku pacjentów ze stabilną chorobą lub odpowiadających na leczenie, na tym etapie zaleca się przerwę od chemioterapii (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana). • Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej, dlatego nie jest on zalecany (rodzaj zalecenia: oparte na dowodach; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: silna).
<p>BTS 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia międzybłoniaka opłucnej Ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe: Zalecenia: Należy oferować pacjentom z międzybłoniakiem opłucnej z dobrym PS (WHO 0–1) terapię pierwszej linii zawierającą cisplatynę i pemetreksed. W przypadku uzyskania zezwolenia (obecnie brak dopuszczenia w Wielkiej Brytanii) bewacyzumab powinien zostać dodany do tej terapii. Raltitrexed jest alternatywą dla pemetreksedu. Klasa A.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować pemetreksedu ani winorebiny jako leczenia drugiego rzutu u pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej. Klasa A. • Gdy cisplatyna jest przeciwwskazana lub stwarza ryzyko skutków ubocznych, należy zastosować karboplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem. • Badania kliniczne zawierające terapię pierwszej linii są odpowiednią opcją dla pacjentów z dobrym PS i są zalecane ponad wszelkie inne opcje leczenia drugiej linii, pod warunkiem, że pacjent ma odpowiedni PS. <p>Zalecenia badawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rola immunoterapii w leczeniu międzybłoniaka opłucnej powinna być dalej oceniana w dużych badaniach III fazy z randomizacją. • Wymagane są dalsze badania RCT zawierające terapię drugiej linii w leczeniu międzybłoniaka opłucnej.
<p>ESMO 2015 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia międzybłoniaka opłucnej Leczenie pierwszej i drugiej linii nieoperacyjnego międzybłoniaka: • Terapia skojarzona w postaci antagonisty kwasu foliowego / platyny jest jedynym zatwierdzonym standardem leczenia [I, A]. • Nie wykazano jeszcze, aby terapia podtrzymująca (zmienna lub kontynuacja) wpłynęła na OS i pacjenci powinni być włączeni do takich badań [II, A]. • Pacjentom w dobrym stanie należy zalecać udział w badaniach klinicznych zawierających drugą linię leczenia [II, A].</p>
<p>Skróty: ASCO – American Society of Clinical Oncology; BTS – British Thoracic Society; EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; EPD (ang. extended pleurectomy decortication) – rozszerzona pleurektomia z dekortykacją; EPP (ang. extrapleural pneumonectomy) – pneumonektomia zewnierzopłucnowa; ESMO – European Society for Medical Oncology; ESTS - European Society of Thoracic Surgeons; ERS – European Respiratory Society; IMRT (ang. intensity modulated radiation therapy) – napromienianie z modulacją intensywności dawki; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite; P/D (ang. pleurectomy/decortication) – pleurektomia/dekortykacja; PS – Performance status; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; VATS-PP (ang. video-assisted thoracoscopic surgery partial pleurectomy) – częściowa pleurektomia wideotorakoskopowa; WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia</p>	

Późniejsza terapia systemowa jest zalecana w postaci następujących opcji immunoterapii dla pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej:

- 1) pemetreksed (jeśli nie jest podawany w pierwszej linii); lub
- 2) monoterapia pembrolizumabem; lub
- 3) niwolumabem z (lub bez) ipilimumabu.

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, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest pembrolizumab, substancja czynna jest nierefundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Pembrolizumab należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania, co Opdivo (niwolumab). Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) o dawce 40 mg/4 ml (kod EAN: 05909991220501), który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych:

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

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i 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.

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo (niwolumab)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii* [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.	2683,32 zł ^B	96 599,52 zł ^B

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

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

*Wnioskowana liczba dawek leku: fiolka à 40 mg/4 ml – 36 fiolek.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████
██████████) Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego 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 rzeczywistej ceny (w tym RSS).

Jak wskazano w 5 rozdziale niniejszego opracowania alternatywna technologią w stosunku do ocenianej jest pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda). Koszt 3 miesięcznej terapii tym lekiem przydawkowaniu 200 mg co 2 tygodnie (zgodnie z badaniem Metaxas 2018) wynosi:

- lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml (fiolka à 4 ml): 236 593,42 zł,
- lekiem w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg (1 fiolka): 202 794,24 zł.

Szczegółowe dane oraz koszty dla pembrolizumaby (Keytruda) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ceny i koszty technologii alternatywnej - produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.

Postać i dawka	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Liczba potrzebnych opakowań na 3. miesiące terapii	Koszt 3. miesięcy terapii brutto [PLN] ^A
Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	16 899,53 (fiolka à 4 ml)	14	236 593,42
Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do	8 449,76 (1 fiolka)	24	202 794,24

infuzji, 50 mg			
* Przyjęto dawkowanie 200 mg co 2 tygodnie na podstawie badania Metaxas 2018. A cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).			

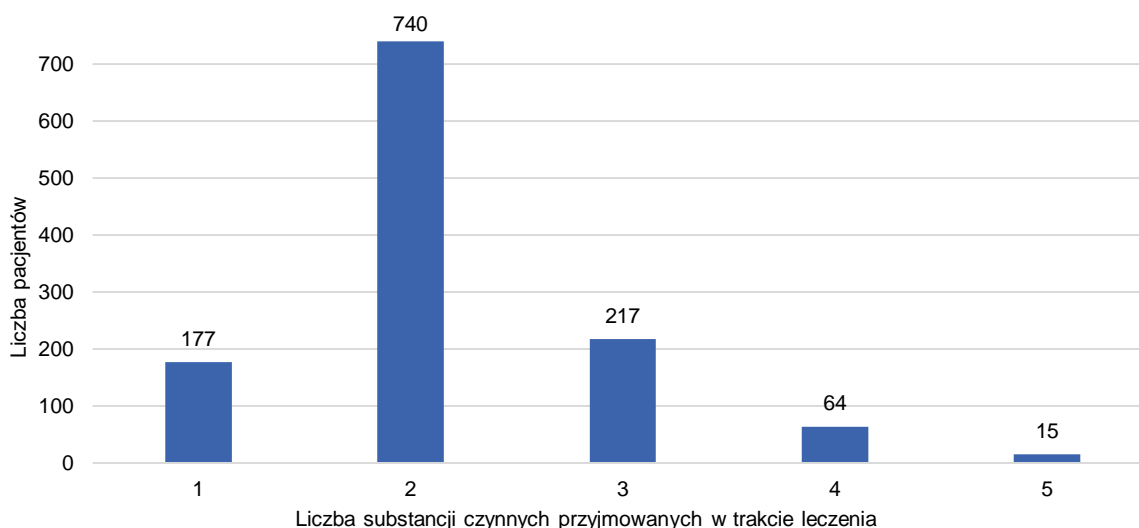
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wykonano analizę potencjalnej w celu wyodrębnienia pacjentów leczonych wszystkimi refundowanymi produktami leczniczymi.

Analiza dotyczy pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C45.0 Międzybłoniak opłucnej, którzy w latach 2015–2019 otrzymywali następujące produkty lecznicze:

- Carboplatinum – kod produktu rozliczeniowego 5.08.10.0000007
- Cisplatinum – kod produktu rozliczeniowego 5.08.10.0000009
- Gemcitabinum – kod produktu rozliczeniowego 5.08.10.0000030
- Pemetreksedum – kod produktu rozliczeniowego 5.08.10.0000053
- Vinorelbinum – kod produktów rozliczeniowych 5.08.10.0000063 (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) i 5.08.10.0000064 (kapsułki miękkie).

Wykres 1. Rozkład liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C45.0 według liczby przyjmowanych produktów leczniczych w latach 2015–2019



Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie przekazanych przez NFZ danych RUM-NFZ.

Tabela 15. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 15 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
Według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r.	1 448 992,8 zł

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 15 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████

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.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Nakamura 2020 Nakamura A. et al, Initial evaluation of nivolumab in patients with post-operative recurrence of malignant pleural mesothelioma, JJCO 2020, 1–7. Doi: 10.1093/jjco/hyaa069
- Okada 2019 Okada M. et al, Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT), Clin Cancer Res 2019;25:5485–92. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0103
- Scherpereel A et al, Second- or third-line nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomised non-comparative Phase 2 trial
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518307654>
- Scherpereel 2019 Scherpereel A et al, Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial, Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):239-253. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30765-4
- Metaxas 2018 Metaxas et al., Pembrolizumab as Palliative Immunotherapy in Malignant Pleural Mesothelioma. Journal of Thoracic Oncology Vol. 13 No. 11:

Rekomendacje kliniczne

- ASCO 2018 Hedy L et al, Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, J Clin Oncol 36:1343-1373. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6394
- BTS 2018 Woolhouse I. et al, British Thoracic Society guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma, Thorax 2018;73: i1–i30. Doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211321
- ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2019 Scherpereel A et al, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, Eur Respir J 2020; in press
<https://doi.org/10.1183/13993003.00953-2019>.
- ESMO 2015 Baas P, et al, Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v31–v39, 2015. Doi:10.1093/annonc/mdv199
- NCCN 2020 Ettinger D.S. et al, NCCN Guidelines Version 1.2020, Malignant Pleural Mesothelioma
- PTOK 2019 Krzakowski M, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056

Pozostałe publikacje

- AWA OT.434.30.2017 Analiza weryfikacyjna nr: OT. 434.30.2017. ws. opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszej refundacji leków zawierających substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: „Winorelbina w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak płucnej)”
- ChPL Lek Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo -
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 19.10.2020)
- RPT OT.422.98.2020 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: „Opdivo(niwolumab)we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)”
- RPT WS.422.2.2019 Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: „Opdivo (niwolumab)we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) w ramach I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych”
- Szczeklik 2016 Interna Szczeklika 2016, Medycyna praktyczna Kraków 2016, pod red. P. Gajewskiego

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 05.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((("Mesothelioma, Malignant" [Supplementary Concept]) OR (mesothelioma[Title/Abstract])) AND (((((((Opdivo[Title/Abstract]) OR (ONO-4538[Title/Abstract])) OR (ONO4538[Title/Abstract])) OR (MDX-1106[Title/Abstract]) OR (MDX1106[Title/Abstract])) OR (BMS-936558[Title/Abstract]) OR (BMS936558[Title/Abstract])) OR ("Nivolumab"[Mesh]))	22

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 05.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp pleura mesothelioma/	8400
2	mesothelioma.ab,kw,ti.	22076
3	1 or 2	23149
4	exp nivolumab/	18651
5	(Opdivo or ONO 4538 or ONO-4538 or ONO4538 or MDX 1106 or MDX-1106 or MDX1106 or BMS-936558 or BMS 936558 or BMS-936558).ab,kw,ti,tn.	1308
6	4 or 5	18755
7	3 and 6	201