



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Opdivo (niwolumab)**  
**we wskazaniu:**  
**rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)**

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

Nr: OT.422.98.2020

Data ukończenia: 2 września 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AC</b>	rak brodawki Vatera (ang. ampullary cancer)
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BTA</b>	gruczolakorak dróg żółciowych (ang. biliary tract adenocarcinoma);
<b>BTC</b>	rak dróg żółciowych (ang. biliary tract cancer)
<b>CCA</b>	rak dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma)
<b>CD-137</b>	antygen powierzchniowy komórki
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
<b>CTLA-4</b>	antygen cytotoksycznych limfocytów T 4
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>eCCA</b>	rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. extrahepatic cholangiocarcinoma)
<b>ECOG</b>	skala stanu sprawności wg. Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ENS-CCA</b>	European Network for the Study of Cholangiocarcinoma
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>GBC</b>	rak pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer)
<b>iCCA</b>	rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. intrahepatic cholangiocarcinoma)
<b>IDH-1</b>	enzym dehydrogenaza izocytrynianowa 1
<b>ILCA</b>	International Liver Cancer Association
<b>IV</b>	podanie dożylnie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mBTCs</b>	przerzutowe raki dróg żółciowych (ang. metastatic biliary tract cancers)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie / wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PD-1</b>	receptor programowanej śmierci komórki 1
<b>PD-L1</b>	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1
<b>PD-L2</b>	ligand receptora programowanej śmierci komórki 2
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PTG-E</b>	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych

---

<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>TRAEs</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse events)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
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 .....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.08.2020 r., znak PLD.4530.1918.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg/10ml oraz fiołka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu.

## Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych (CCA) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych.

Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),
- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, częściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*W momencie rozpoznania u około 80% chorych na raka dróg żółciowych stwierdza się naciekanie naczyń, a u 35% przerzuty do węzłów chłonnych, dlatego zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie ściśle wyselekcjonowanych chorych. Rokowanie jest zwykle złe — 50% chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania. Resekcyjność tego nowotworu jest uzależniona od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. W obwodowej części dróg żółciowych jest on resekcyjny u około 30% chorych, a odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosi 15–45% (średnia 39 miesięcy). W proksymalnej części dróg żółciowych resekcyjność sięga 60% (3-letnie przeżycia do 20%). U chorych na raka dróg żółciowych po resekcjach R0 odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 19–60%, zaś po zabiegach R1 nie przekracza 10%. Rozległe zabiegi resekcyjne obarczone są 5–20-procentową śmiertelnością i 30–50-procentowym ryzykiem wystąpienia powikłań. Wznowy najczęściej są lokalne, a przerzuty występują w regionalnych węzłach chłonnych i w wątrobie.*

## Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: jednoramienne badanie II. fazy Kim 2020 (będące we wniosku uzasadnieniem dla finansowania ze środków publicznych), jednoramienne badanie II. fazy Gou 2019 i prospektywne badanie kohortowe I. fazy Ueno 2019.

W badaniu Kim 2020 w populacji ITT mediana OS wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów badanych nie osiągnięto mediany OS w okresie obserwacji. Szczegóły przedstawia kolejna tabela. Porównując mediany OS w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia oraz w zależności od ekspresji PD-L1, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Mediana PFS wyniosła 3,7 mies. w populacji ITT i 4,0 mies. w badanej populacji. Podobnie jak w przypadku OS, w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia nie stwierdzono IS różnic, jednak znamienne różnice wystąpiły w analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie ekspresji PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie  $\geq 1\%$ , stwierdzono IS dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z wyższą ekspresją PD-L1 niż u chorych z ekspresją poniżej punktu odcięcia (mediana PFS 10,4 vs 2,3 mies, HR = 0,23, 95%CI: 1,10; 0,51;  $p < 0,001$ ).

W badaniu Gou 2019 mediana PFS wyniosła 3.1 miesiąca (95% CI: 2.13–4.06). Jeden pacjent (3.3%) osiągnął odpowiedź całkowitą (CR), pięciu (16.7%) osiągnęło odpowiedź częściową (PR), u dwunastu pacjentów (40%) doszło do stabilizacji choroby (SD), natomiast u dwunastu pacjentów (40%) doszło do progresji choroby (PD, ang. Progressive disease). ORR (CR+PR) i DCR (CR+PR+SD) wyniosły odpowiednio 20% i 60%. Przeprowadzono również analizę jednoczynnikową, do której wybrano osiem zmiennych: wiek, płeć, lokalizacja guza, stan

sprawności wg ECOG, linia leczenia, ekspresja PD-L1, niwolumab stosowany w skojarzeniu (tak/nie); liczba zajętych narządów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS ze względu na płeć, lokalizację guza, stan sprawności wg ECOG, ekspresję PD-L1 oraz linię leczenia. Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca w podgrupie pacjentów w wieku >53 lat w porównaniu z 3,0 miesiącami w podgrupie pacjentów w wieku <53 lat ( $p=0,047$ ); 4,1 miesiąca w podgrupie pacjentów z  $\leq 2$  zajęzonymi organami w porównaniu z 1,4 miesiąca w podgrupie pacjentów z >2 zajęzonymi organami ( $p=0,049$ ); 4,3 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których stosowano niwolumab w skojarzeniu w porównaniu z 2,1 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których niwolumab stosowano w monoterapii ( $p=0,031$ )

W badaniu Ueno 2019 mediana *follow-up* w Kohorcie A (monoterapia) wyniosła 5,1 mies. (IQR 3,4-7,0). Mediana OS wyniosła 5,2 mies. (90%CI: 4,5-8,7), natomiast mediana PFS wyniosła 1,4 mies. (90%CI: 1,4-1,4) wg oceny centralnej oraz 1,4 mies. (1,4-2,8) wg oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, odpowiedź częściową osiągnął 1 (3%) pacjent (zarówno wg oceny centralnej, jak i oceny badacza) – odpowiedź była trwała, do czasu odcięcia danych (*cut off*) wyniosła 12,7 mies., PFS wyniósł 14,1 mies. OS wyniósł 19,2 mies., czas do odpowiedzi wyniósł 43 dni.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent był leczony w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatyną, a w II linii otrzymał schemat XELOX (kapecytabina + oksalipatyna). Pacjent był również dwukrotnie poddany radioembolizacji zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby. Jak wynika ze zlecenia, chory znajduje się w stanie progresji oraz występuje u niego toksyczność hematologiczna po zastosowanej chemioterapii. Brak informacji o stwierdzonych mutacjach lub przeprowadzonych badaniach molekularnych.

Polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016 i ENS-CCA 2016 oraz ogólnoświatowe ILCA 2014 wskazują, że standardem leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych jest chemioterapia gemcytabiną i cisplatyną (polskie wytyczne PTG-E 2018 wskazują chemioterapię, ale nie doprecyzowują schematów leczenia). Brak jest ustalonych standardów leczenia II linii, w praktyce klinicznej stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę (ESMO 2016 i ENS-CCA 2016). W wytycznych brak zaleceń dla do kolejnych linii leczenia.

Wytyczne ILCA 2014 oraz ENS-CCA 2016 wskazują, że nie można jednoznacznie określić skuteczności terapii biologicznych u chorych na nowotwory dróg żółciowych. Wytyczne ESMO 2016 wspominają o możliwości stosowania terapii celowanej, jednak podkreślają, że brakuje wyznaczonego standardu w tym obszarze.

Wobec powyższych informacji stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii dla niwolumabu w leczeniu raka dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24).

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

### **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 w ramach RDTL

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 13.08.2020 r., znak PLD.4530.1918.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/10ml oraz fiolka á 40 mg/4ml, we wskazaniu: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24), 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: I linia: gemcytabina + cisplatyna, II linia: schemat XELOX, 2x radioembolizacja zmian (wtórne i pierwotne) w płacie wątroby,
- nastąpiła progresja kliniczna choroby oraz utrzymuje się toksyczność hematologiczna chemioterapii.

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

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

Produkt leczniczy Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

##### Definicja

Rak dróg żółciowych (CCA) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych.

Raki dróg żółciowych dzieli się ze względu na lokalizację na:

- raki wewnątrzwątrobowe dróg żółciowych (10-15%),
- raki zewnątrzwątrobowe dróg żółciowych: górne – zlokalizowany powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (60-70%) i dolne – znajdujący się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

##### Epidemiologia

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000 rocznie, częściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

**Tabela 1. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych dla populacji Polski w wielu od 0 do 85+ r.ż.**

ICD-10	Populacja	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr*	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
C24	Mężczyźni	Zachorowania	Liczba	297	300	305	337
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	0,93	0,94	0,94	1,03
		Zgon	Liczba	318	402	389	393
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	0,98	1,23	1,16	1,15



ICD-10	Populacja	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr*	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
	Kobiety	Zachorowania	Liczba	332	353	355	408
Współczynnik standaryzowany na 100 000			0,70	0,76	0,75	0,86	
Zgon		Liczba	491	480	485	503	
		Współczynnik standaryzowany na 100 000	1,01	0,98	0,94	0,98	

\* Standaryzację współczynników przeprowadzono według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard);  
 Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/>) dostęp dnia: 20.08.2020 r.).

## Rokowanie

U większości chorych (50-90%) CCA w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do wycięcia. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 5-10%, jest większy w CCA zlokalizowanym pozawątrobowo (20-30%). Po operacyjnym usunięciu nowotworu odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zwykle 15-30%.

Źródła: Szczeklik 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

*W momencie rozpoznania u około 80% chorych na raka dróg żółciowych stwierdza się naciekanie naczyń, a u 35% przerzuty do węzłów chłonnych, dlatego zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie ściśle wyselekcjonowanych chorych. Rokowanie jest zwykle złe — 50% chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania. Resekcyjność tego nowotworu jest uzależniona od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. W obwodowej części dróg żółciowych jest on resekcyjny u około 30% chorych, a odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosi 15–45% (średnia 39 miesięcy). W proksymalnej części dróg żółciowych resekcyjność sięga 60% (3-letnie przeżycia do 20%). U chorych na raka dróg żółciowych po resekcjach R0 odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 19–60%, zaś po zabiegach R1 nie przekracza 10%. Rozległe zabiegi resekcyjne obarczone są 5–20-procentową śmiertelnością i 30–50-procentowym ryzykiem wystąpienia powikłań. Wznowy najczęściej są lokalne, a przerzuty występują w regionalnych węzłach chłonnych i w wątrobie.*

Źródło: PTOK 2015

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 100 mg/10ml oraz fiołka 40 mg/4ml
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<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) 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:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</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:</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:</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>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	240 mg co 14 dni
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

### 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: rak dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24) wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem dróg żółciowych w stopniu IV	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	niwolumab w monoterapii	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: jednoramienne badanie II. fazy Kim 2020 (będące we wniosku uzasadnieniem dla finansowania ze środków publicznych), jednoramienne badanie II. fazy Gou 2019 i prospektywne badanie kohortowe I. fazy Ueno 2019. Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
<p><b>Kim 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Bristol-Myers Squibb  <u>Konflikt interesów:</u>            Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b>            wielośrodowe badanie jednoramienne II fazy, bez zaślepienia  <b>Interwencja:</b>            niwolumab – 240 mg IV co 2 tyg. przez 16 tyg., następnie 480 mg co 4 tyg. do wystąpienia progresji lub nietolerancji  <b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12,4 mies. (mediana) dla odpowiedzi na leczenie,</li> <li>16,9 mies. (mediana) dla przeżycia całkowitego.</li> </ul>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potwierdzony rak wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (iCCA lub eCCA) bądź pęcherzyka żółciowego (GBC) w stadium nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym;</li> <li>Niepowodzenie lub nietolerancja przynajmniej jednej i nie więcej niż trzech linii leczenia choroby w zaawansowanym stadium;</li> <li>Stan sprawności ECOG 0-1;</li> <li>Prawidłowa czynność szpiku i narządów.</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czynne przerzuty do OUN;</li> <li>Czynna choroba autoimmunologiczna, znana lub podejrzewana;</li> <li>Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4</li> <li>Chemioterapia otrzymana mniej niż 4 tyg. od udziału w badaniu.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            populacja ITT: n=54</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>32 osoby (59%) iCCA,</li> <li>5 osób (9%) eCCA</li> <li>17 osób (31%) GBC.</li> </ul> <p>populacja badana: n=46<sup>1</sup>            połowa badanych w stanie progresji po II linii leczenia</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>            Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), definiowana jako suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) według kryteriów RECIST 1.1.  <u>Pozostałe punkty końcowe:</u>            Przeżycie całkowite (OS);            Przeżycie wolne od progresji (PFS).</p>
<p><b>Gou 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            the National Natural Science Foundation of China  <u>Konflikt interesów:</u>            Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b>            prospektywne badanie jednoramienne II fazy  <b>Interwencja:</b>            niwolumab 3 mg/kg podawany co 2-3 tyg. do czasu progresji lub nieakceptowanej toksyczności – trzynastu pacjentów (43%) otrzymywało niwolumab jako I. linię leczenia, natomiast siedemnastu pacjentów (57%) jako II. lub kolejną linię leczenia; niwolumab w monoterapii stosowano u trzynastu pacjentów (43%), w skojarzeniu z gemcytabiną u dziewięciu pacjentów (30%), w skojarzeniu z oksaliplatyną lub nab-paklitakselem u ośmiu pacjentów (27%); mediana liczby cykli wyniosła 4  <b>Okres obserwacji:</b>            maj 2016 - sierpień 2018</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>histopatologiczne lub cytologiczne rozpoznanie BTC (iCCA, eCCA, lub GBC);</li> <li>pacjenci z mBTCs i co najmniej jedną zmianą mierzalną wg RECIST v. 1.1, u których dokonano co najmniej jednego pomiaru</li> <li>wykonane rutynowe badania krwi z uwzględnieniem biomarkerów nowotworowych oraz czynności wątroby i nerek</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            60 z czego do analizy włączono 30 (18 M / 12 K);            wiek: Me=53 (36-80)            ≥2 przerzuty n=17 (57%), &lt;2 przerzuty n=13 (43%);            przerzuty do wątroby n=22 (73%);            przerzuty do węzłów chłonnych otrzewnowych n=14 (47%);            przerzuty do płuc n=8 (27%);            przerzuty do kości n=6 (20%);            przerzuty do otrzewnej n=7 (23%).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>            PFS*  <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>            OS, ORR, DCR**, AEs</p>

<sup>1</sup> W badaniu Kim 2020 8 pacjentów nie było poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie. Przyczyną było pogorszenie stanu klinicznego (6 osób), krwawienie z przewodu pokarmowego niezwiązane z niwolumabem (1 osoba) i wycofanie zgody na udział w badaniu (1 osoba).

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
<p><b>Ueno 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Ono Pharmaceutical, Bristol-Myers Squibb  <u>Konflikt interesów:</u>            Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b>            wielośrodkowe prospektywne badanie kohortowe typu open-label I fazy</p> <p><b>Interwencja:</b>  <u>kohorta A i B:</u> niwolumab 240 mg co 2 tygodnie (przynajmniej 10 dni przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami) do czasu całkowitej odpowiedzi, progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia; nie było możliwości redukcji dawki</p> <p><u>kohorta B:</u> cisplatyna 25 mg/m<sup>2</sup> i gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, podawane 1. i 8. dnia 3-tygodniowego cyklu (lub 1. dnia 2-tygodniowego cyklu jeśli nie było możliwości podania CIS+GEM 8. dnia w dwóch kolejnych cyklach); CIS podawana max. 16 razy (ogółem max. 400 mg/m<sup>2</sup>), brak możliwości redukcji dawki;</p> <p>Po ostatniej dawce CIS kontynuowano GEM w monoterapii (1000 mg/m<sup>2</sup> z możliwością redukcji dawki do 800 mg/m<sup>2</sup> a następnie do 600 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u>  <b>Kohorta A (monoterapia):</b>            Pacjenci z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych opornym na leczenie schematami leczenia opartymi na gemcytabinie oraz w przypadku braku tolerancji</p> <p><b>Kohorta B (terapia skojarzona):</b>            Pacjenci z nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem dróg żółciowych, bez wcześniejszej chemioterapii i leczenia adjuwantowego</p> <p><b>Kohorta A i B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie BTA (iCCA, eCCA, GBC, AC)</li> <li>• wiek: 20-79 lat</li> <li>• co najmniej jedna zmiana mierzalna wg RECIST v. 1.1</li> <li>• Stan sprawności ECOG 0-1;</li> <li>• life expectancy (LE) co najmniej 90 dni</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby, nerek, szpiku i układu krzepnięcia</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzone wcześniejsze leczenie niwolumabem lub przeciwciałami przeciw PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137, lub CTLA-4, a także wszelkie inne przeciwciała i farmakoterapie wpływające na regulację limfocytów T</li> <li>• systemowe GKS lub immunosupresanty w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• współistniejące choroby autoimmunologiczne;</li> <li>• przerzuty do mózgu lub opon mózgowych (chyba że przebiegają bezobjawowo i nie wymagają leczenia).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            Kohorta A: n=30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 osób (37%) iCCA,</li> <li>• 10 osób (33%) GBC</li> <li>• 16 osób (53%) po dwóch wcześniejszych liniach leczenia</li> </ul> <p>Kohorta B: n=30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 osób (50%) iCCA,</li> <li>• 10 osób (33%) GBC</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (bezpieczeństwo):</u>            Zdarzenia niepożądane (AEs) wg the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v.4.0</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe (skuteczność):</u>            OS, PFS, odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi</p>

**AC**- rak brodawki Vatera (ang. ampullary cancer); **BTA** – gruczolakorak dróg żółciowych (ang. biliary tract adenocarcinoma); **BTC** – rak dróg żółciowych (ang. biliary tract cancer); **CD-137** – antygen powierzchniowy komórki; **CR** – całkowita odpowiedź; **CTLA-4** – antygen cytotoksycznych limfocytów T 4; **eCCA** – rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. extrahepatic cholangiocarcinoma); **ECOG** – skala stanu sprawności wg. Eastern Cooperative Oncology Group; **GBC** – rak pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer); **iCCA** – rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. intrahepatic cholangiocarcinoma); **IV** – podanie dożylnie; **mBTCs** – przerzutowe raki dróg żółciowych (ang. metastatic biliary tract cancers); **ORR** – ogólna odpowiedź na leczenie; **OS** – przeżycie całkowite; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PD-1** – receptor programowanej śmierci komórki 1; **PD-L1** – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; **PD-L2** – ligand receptora programowanej śmierci komórki 2; **PFS** – przeżycie wolne od progresji; **PR** – częściowa odpowiedź.

\* **PFS** – progression free survival, definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia niwolumabem do progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego co wystąpiło pierwsze)

\*\* **OS** – overall survival, definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia niwolumabem do zgonu z dowolnej przyczyny lub ostaniej wizyty follow-up; **ORR** – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), definiowany jako suma odpowiedzi całkowitych (CR, ang. complete response) i odpowiedzi częściowych (PR, ang. partial response); **DCR** - wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), definiowany jako suma OR i stabilizacji choroby (SD, ang. stable disease)

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Skuteczność

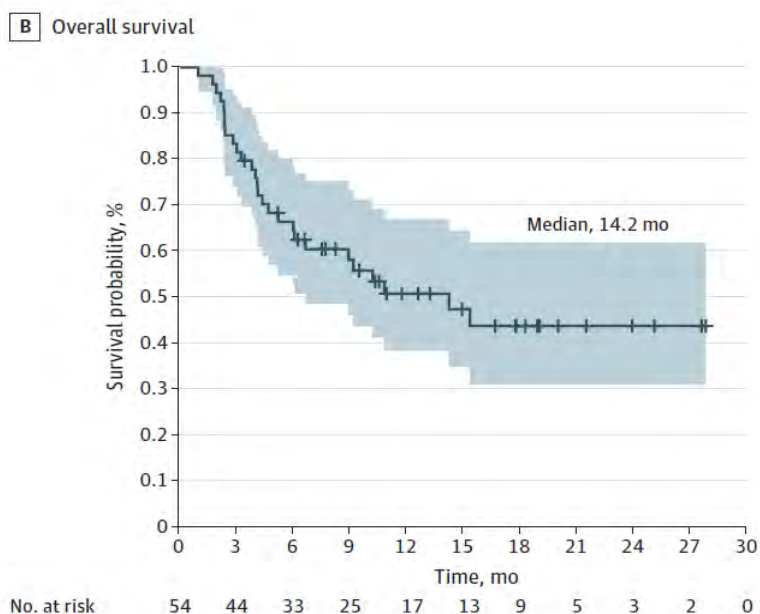
##### Kim 2020

W populacji ITT mediana OS wyniosła 14,2 mies., a w grupie pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto mediany OS w okresie obserwacji. Szczegóły przedstawia kolejna tabela. Porównując mediany OS w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch wcześniejszych liniach leczenia oraz w zależności od ekspresji PD-L1, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 5. Analiza skuteczności niwolumabu – przeżycie całkowite (Kim 2020)

Punkt końcowy	Populacja	Obserwacja [mies.]	Mediana OS [mies.] (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	ITT (N=54)	12,4 (mediana)	14,2 (5,98; nie osiągnięto)
	analizowana (N=46)	16,9 (mediana)	nie osiągnięto

Poniższy rysunek przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia leczonych niwolumabem w populacji ITT.



Rysunek 1. Niwolumab – wykres Kaplana-Meiera dla OS (Kim 2020)

Mediana PFS wyniosła 3,7 mies. w populacji ITT i 4,0 mies. w grupie, w której oceniono odpowiedź na leczenie. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

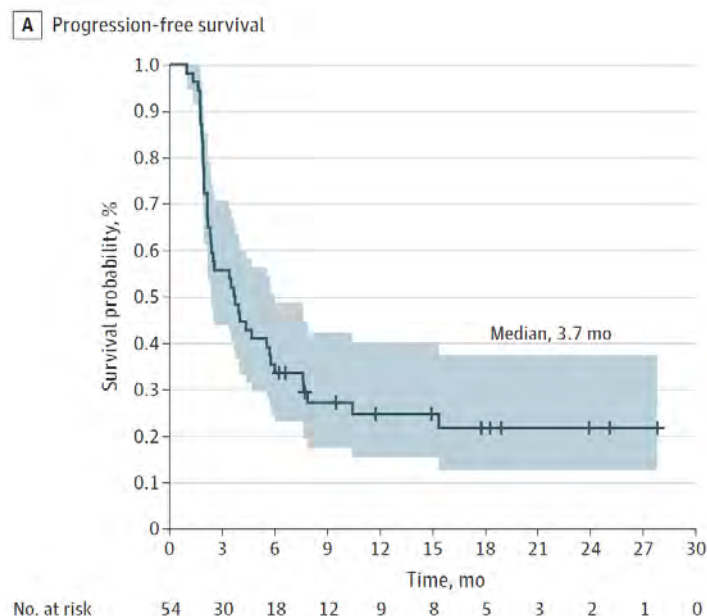
Tabela 6. Analiza skuteczności niwolumabu – przeżycie bez progresji choroby (Kim 2020)

Punkt końcowy	Populacja	Obserwacja [mies.]	Mediana PFS [mies.] (95% CI)
Przeżycie bez progresji (PFS)	ITT (N=54)	12,4 (mediana)	3,7 (2,3; 5,7)
	analizowana (N=46)	16,9 (mediana)	4,0 (2,3; 7,6)

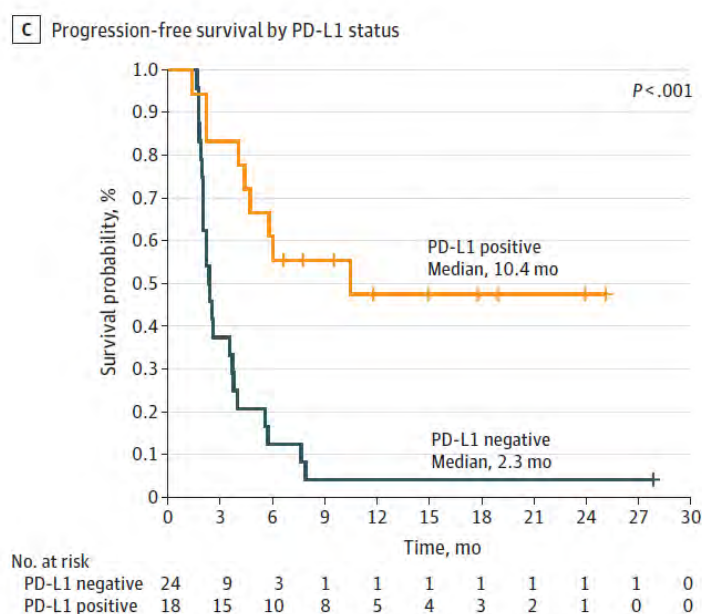
Podobnie jak w przypadku OS, w grupach pacjentów leczonych niwolumabem po jednej i po dwóch liniach leczenia nie stwierdzono IS różnic, jednak znamienne różnice wystąpiły w analizie podgrup wyodrębnionych

na podstawie ekspresji PD-L1. Przy punkcie odcięcia na poziomie  $\geq 1\%$ , stwierdzono IS dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z wyższą ekspresją PD-L1 niż u chorych z ekspresją poniżej punktu odcięcia (mediana PFS 10,4 vs 2,3 mies, HR = 0,23, 95%CI: 1,10; 0,51;  $p < 0,001$ ).

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w populacji ITT przedstawiono na Rysunku 2, a w zależności od ekspresji PD-L1 (odcięcie  $\geq 1\%$ ) na Rysunku 3.



**Rysunek 2. Niwolumab – wykres Kaplana-Meiera dla PFS (Kim 2020)**



**Rysunek 3. Niwolumab – wykres Kaplana-Meiera dla PFS w zależności od ekspresji PD-L1 (Kim 2020)**

Odpowiedź na leczenie oceniono na podstawie kryteriów ogólnych RECIST 1.1 oraz na podstawie dedykowanych immunoterapii kryteriów iRECIST. Ocena została dokonana w dwóch etapach: przez badacza oraz przez niezależną centralną komisję. W związku z niewielkimi różnicami w zakresie ocen punktów końcowych wg kryteriów RECIST 1.1 i iRECIST, w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez badaczy i centralną komisję na podstawie RECIST 1.1.

W okresie obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie niwolumabem. Częściowa odpowiedź (PR) na leczenie w ocenie badacza wystąpiła u 10 chorych (22%), natomiast ocena



centralna wskazuje na 5 przypadków (11%) PR<sup>2</sup>. Stabilizację choroby osiągnęło wg badaczy i centralnej komisji odpowiednio 17 (37%) i 18 (39%) chorych, a progresję stwierdzono kolejno u 19 (41%) i 23 (50%) pacjentów. Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Analiza skuteczności niwolumabu – odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 (Kim 2020)**

Punkt końcowy		N	Observacja [mies.]	n (%)	
				Ocena badacza	Ocena centralna
Odpowiedź na leczenie	całkowita odpowiedź (CR)	46	12,4 (mediana)	0	0
	częściowa odpowiedź (PR)			10* (22)	5* (11)
	stabilizacja choroby (SD)			17 (37)	18 (39)
	progresja choroby (PD)			19 (41)	23 (50)

\* w tym jeden przypadek niepotwierdzonej odpowiedzi

### Gou 2019

Mediana PFS wyniosła 3.1 miesiąca (95% CI: 2.13–4.06). Jeden pacjent (3.3%) osiągnął odpowiedź całkowitą (CR), pięciu (16.7%) osiągnęło odpowiedź częściową (PR), u dwunastu pacjentów (40%) doszło do stabilizacji choroby (SD), natomiast u dwunastu pacjentów (40%) doszło do progresji choroby (PD, ang. Progressive disease). ORR (CR+PR) i DCR (CR+PR+SD) wyniosły odpowiednio 20% i 60%.

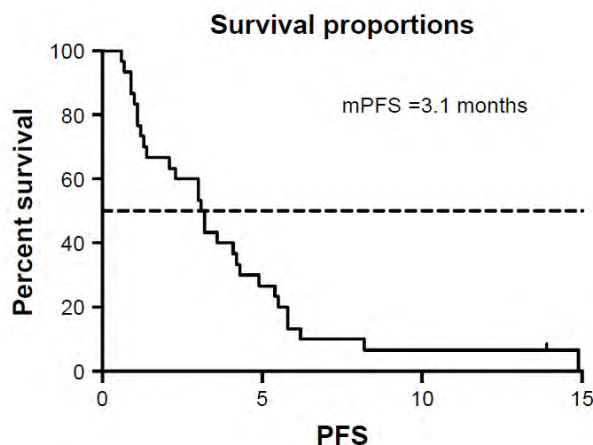


Figure 1 mPFS of patients (3.1 months, 95% CI: 2.13–4.06).  
Abbreviation: mPFS, median progression-free survival.

### Rysunek 4. Niwolumab – wykres Kaplana-Meiera dla PFS (Gou 2019)

Przeprowadzono również analizę jednoczynnikową, do której wybrano osiem zmiennych: wiek, płeć, lokalizacja guza, stan sprawności wg ECOG, linia leczenia, ekspresja PD-L1, niwolumab stosowany w skojarzeniu (tak/nie); liczba zajętych narządów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS ze względu na płeć, lokalizację guza, stan sprawności wg ECOG, ekspresję PD-L1 oraz linię leczenia. Mediana PFS wyniosła:

- 4,2 miesiąca w podgrupie pacjentów w wieku >53 lat w porównaniu z 3,0 miesiącami w podgrupie pacjentów w wieku <53 lat (p=0,047);
- 4,1 miesiąca w podgrupie pacjentów z ≤2 zajętejmi organami w porównaniu z 1,4 miesiąca w podgrupie pacjentów z >2 zajętejmi organami (p=0,049)
- 4,3 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których stosowano niwolumab w skojarzeniu w porównaniu z 2,1 miesiąca w podgrupie pacjentów, u których niwolumab stosowano w monoterapii (p=0,031).

<sup>2</sup> Zdaniem autorów badania rozbieżność wynika z niepełnej wiedzy członków centralnej komisji o stanie zdrowia pacjentów, którzy uznali 4 osoby z powiększonymi węzłami chłonnoymi za przypadki stabilnej choroby, a w jednym przypadku stwierdzili progresję.



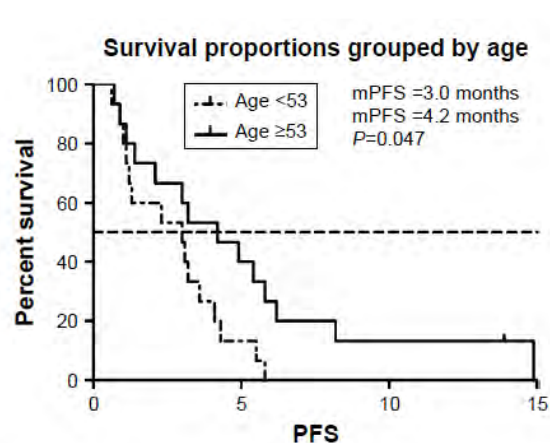


Figure 2 mPFS of patients of different age groups.  
Abbreviation: mPFS, median progression-free survival.

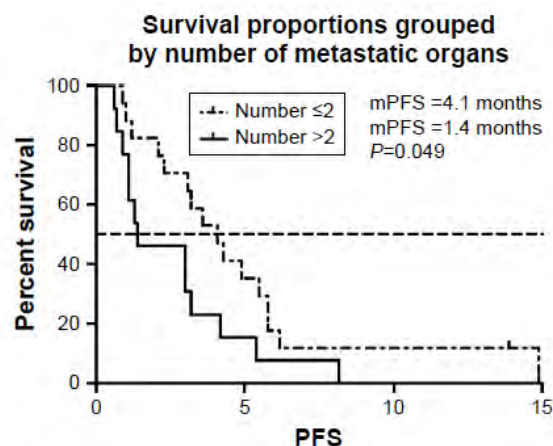


Figure 3 mPFS of patients of organ metastases.  
Abbreviation: mPFS, median progression-free survival.

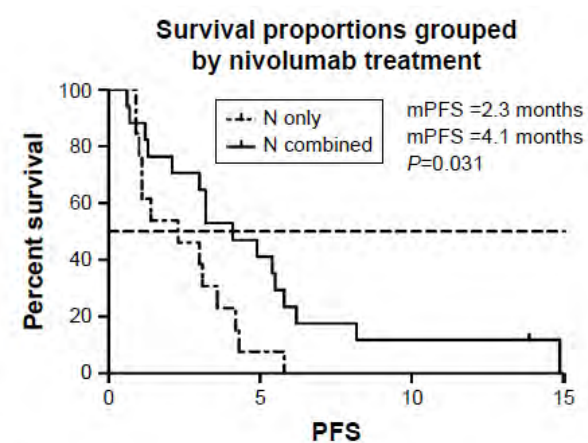


Figure 4 mPFS of patients of nivolumab treatment.  
Abbreviation: mPFS, median progression-free survival.

Rysunki 5-7. Nivolumab – wykres Kaplana-Meiera dla PFS w podgrupach ze względu na wiek (5.), liczbę organów z przerzutami (6.) i stosowane leczenie, tj. nowolumab w monoterapii vs. Nivolumab w terapii skojarzonej (7.) (Gou 2019)

### Ueno 2019

Mediana *follow-up* w Kohorcie A (monoterapia) wyniosła 5,1 mies. (IQR 3,4-7,0). Mediana OS wyniosła 5,2 mies. (90%CI: 4,5-8,7), natomiast mediana PFS wyniosła 1,4 mies. (90%CI: 1,4-1,4) wg oceny centralnej oraz 1,4 mies. (1,4-2,8) wg oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, odpowiedź częściową osiągnął 1 (3%) pacjent (zarówno wg oceny centralnej, jak i oceny badacza) – odpowiedź była trwała, do czasu odcięcia danych (*cut off*) wyniosła 12,7 mies., PFS wyniósł 14,1 mies. OS wyniósł 19,2 mies., czas do odpowiedzi wyniósł 43 dni.

W Kohorcie B (terapia skojarzona) mediana *follow-up* wyniosła 8,2 mies. (IQR 7,0-14,0). Mediana OS wyniosła 15,4 mies. (90%CI: 11,8-brak możliwości oszacowania), natomiast mediana PFS wyniosła 4,2 mies. (90%CI: 2,8-5,6) wg oceny centralnej oraz 7,9 mies. (6,8-8,6) wg oceny badacza. Żaden pacjent nie osiągnął odpowiedzi całkowitej, wg oceny centralnej odpowiedź częściową osiągnęło 11 (37%) pacjentów, natomiast wg oceny badacza odpowiedź częściową osiągnęło 12 (40%) pacjentów. Mediana czasu trwania odpowiedzi wg oceny centralnej wyniosła 5,1 mies. (90%CI: 3,7-6,9), a mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,8 mies. (IQR 1,3-5,6).

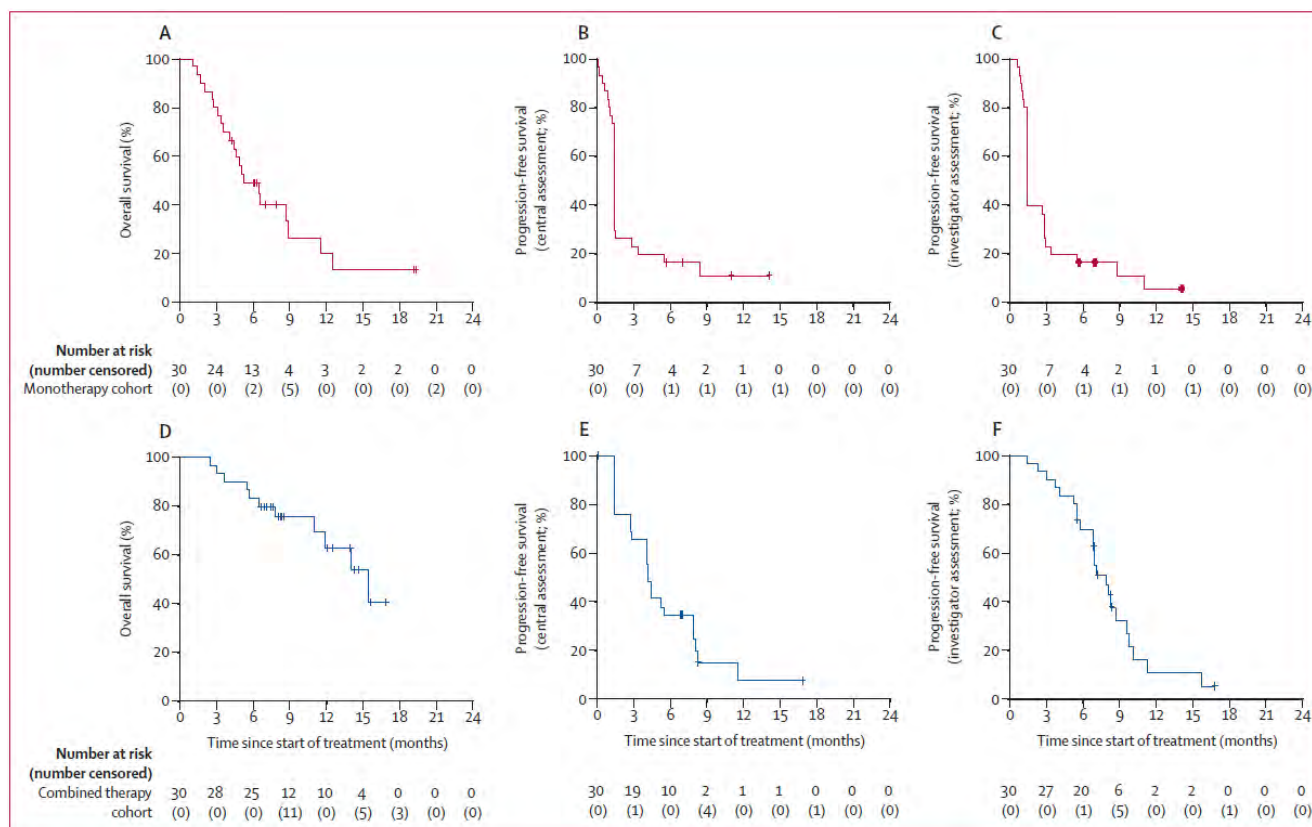


Figure 1: Kaplan-Meier curves of overall and progression-free survival Overall survival (A), progression-free survival by central assessment (B), and progression-free survival by investigator assessment (C) in the monotherapy group; and overall survival (D), progression-free survival by central assessment (E), and progression-free survival by investigator assessment (F) in the combination therapy group. NE=not estimable.

## Rysunek 8. Niwolumab – wykres Kaplana-Meiera dla PFS i OS (Ueno 2019)

### Bezpieczeństwo

#### Kim 2020

W ramach analizy bezpieczeństwa raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs). W badaniu nie stwierdzono zgonów z powodu wystąpienia TRAEs.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 i 4 wystąpiły u 9 pacjentów (17%). Do najczęściej występujących TRAEs stopnia 3 i 4 wymienianych w badaniu należą: hiponatremia (6%) i podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (4%). Wszystkie opisane w badaniu zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia związane z leczeniem podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Analiza bezpieczeństwa niwolumab – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem  $\geq 3$  stopnia (Kim 2020)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [mies.]	N	n (%)
TRAEs $\geq 3$ stopnia	hiponatremia	12,4 (mediana)	54	3 (6)
	podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej			2 (4)
	podwyższony poziom bilirubiny			1 (2)
	anemia			1 (2)
	limfopenia			1 (2)
	zmęczenie			1 (2)

Skróty: TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Najczęściej występujące TRAEs o dowolnym stopniu nasilenia to: podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej (24%), zmniejszona liczba limfocytów (22%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%), zmęczenie (20%) i anemia (19%). Wszystkie TRAEs raportowane u  $\geq 10\%$  zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Analiza bezpieczeństwa niwolumab – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem  $\geq 3$  stopnia (Kim 2020)**

Punkt końcowy		Okres obserwacji [mies.]	N	n (%)
TRAEs $\geq 3$ stopnia	podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	12,4 (mediana)	54	13 (24)
	zmniejszona liczba limfocytów			12 (22)
	zwiększona aktywność AspAT			11 (20)
	zmęczenie			11 (20)
	anemia			10 (19)
	zwiększona aktywność AIAT			9 (17)
	wymioty			9 (17)
	biegunka			6 (11)
	nudności			6 (11)

Skróty: TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AIAT – aminotransferaza alaninowa

Stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym u 52% badanych. Ponadto zaobserwowano 2 AEs związane z układem odpornościowym 3 stopnia: po jednym przypadku zapalenia okrężnicy i niewydolności nadnerczy. W wyniku AEs związanych z układem odpornościowym u 6 pacjentów przerwano podawanie leku, a jednego pacjenta całkowicie wyłączono z leczenia.

### Gou 2019

W grupie pacjentów, u których stosowano niwolumab w monoterapii zaobserwowano następujące AEs: zmęczenie (n=3; 10%), gorączka (n=2; 6,7%), niedoczynność tarczycy (n=1; 3,3%), reakcje skórne (n=1; 3,3%), uszkodzenie wątroby (n=1; 3,3%). Wśród pacjentów stosujących niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią najczęstszymi AEs stopnia 1-2 były: leukopenia (n=5; 16,6%), trombocytopenia (n=2; 6,7%), nudności i wymioty (n=4; 13,3%), zmęczenie (n=4; 13,3%), gorączka (n=3; 13,3%), neurotoksyczność obwodowa (n=3; 13,3%), niedoczynność tarczycy (n=1; 3,3%), natomiast najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3-4 była leukopenia (n=3; 10%). W czasie badania nie wystąpiły przypadki poważnej ostrej nadwrażliwości.

### Ueno 2019

W Kohorcie A (monoterapia) u 17 (57%) pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia – najczęstszymi były: zmniejszony apetyt (n=5; 17%), złe samopoczucie (n=4; 13%), świąd (n=4; 13%) i wysypka (n=3; 10%). U 3 (10%) pacjentów raportowano TRAEs stopnia 3-4 – były to: wysypka, wysypka grudkowo-plamista (*maculopapular rash*) oraz wzrost aktywności amylazy. Poważne AEs raportowano u dwóch (7%) pacjentów – były to: obniżony poziom świadomości oraz zapalenie opłucnej. U żadnego z pacjentów nie przerwano leczenia z powodu TRAEs; nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

W Kohorcie B (terapia skojarzona) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (niwolumabem lub CIS+GEM) dowolnego stopnia raportowano u wszystkich pacjentów (n=30), z czego u 27 (90%) były to TRAEs stopnia 3-4 – najczęściej raportowano: zmniejszenie liczby neutrofilów (n=25, 83%; stopnia 3-4: n=23, 77%), zmniejszenie liczby płytek krwi (n=25, 83%; stopnia 3-4: n=15, 50%), zmniejszenie liczby białych krwinek (n=21, 70%; stopnia 3-4: n=14, 47%). U 9 (30%) pacjentów odnotowano 14 poważnych AEs; u 6 (20%) pacjentów odnotowano 11 poważnych TRAEs (zmniejszenie liczby płytek krwi [n=3], gorączka neutropeniczna [n=2] oraz zmniejszenie liczby neutrofilów, anemia, reakcja anafilaktyczna, zmniejszony apetyt, gorączka i zapalenie mięśnia sercowego [po jednym pacjencie]; reakcja anafilaktyczna była związana z leczeniem cisplatyną). Z powodu wystąpienia co najmniej jednego TRAEs leczenie przerwano u 4 (13%) pacjentów. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem

### Ograniczenia badań i analizy

- Brak jest badań z wyższego poziomu jakości dowodów dostarczających wyniki w zakresie efektywności klinicznej niwolumabu w ocenianym wskazaniu.
- Kryteria włączenia do badania Kim 2020 uwzględniały prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, pacjent doświadcza toksyczności hematologicznej w następstwie zastosowanej chemioterapii. Wobec powyższego, wnioskowanie na podstawie badania

Kim 2020 o skuteczności leczenia niwolumabem w przypadku nieprawidłowej funkcji układu krwionośnego jest obarczone niepewnością.

- W badaniu Kim 2020 stwierdzono IS dłuższe przeżycie bez progresji u chorych z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  niż u chorych z ekspresją poniżej tego progu. Na podstawie informacji otrzymanych od MZ nie można określić poziomu PD-L1 u pacjenta. W sytuacji, gdy skuteczność leczenia zależy od poziomu PD-L1, brak danych w tym zakresie stanowi ograniczenie analizy.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo<sup>3</sup> należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

---

<sup>3</sup> 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.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 20.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
  - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PASL), <http://www.pasl.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/>
  - European Association for the Study of the Liver (EASL), <https://easl.eu/>
  - European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA), <http://www.enscca.org/>
- ogólnoświatowe:
  - World Gastroenterology Organisation (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>
  - International Liver Cancer Association (ILCA), <https://ilca-online.org/>
  - European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA), <https://eahpba.org/>
  - International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHBA), <https://www.ihpba.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2015 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach układu pokarmowego</b></p> <p><u>Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych</u></p> <p>Za standard postępowania w przypadku chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego oraz dróg żółciowych w dobrym stanie sprawności należy uznać chemioterapię opartą o schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny można rozważyć monoterapię gemcytabiną lub skojarzenia z fluorouracyłem.</p> <p><u>Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</u></p> <p>Zasady prowadzenia paliatywnej chemioterapii dotyczące chorych w dobrym stanie sprawności i z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie, jak opisane powyżej: chemioterapia oparta o schemat gemcytabina + cisplatyna. W przypadku przeciwwskazań do podania cisplatyny podejmuje się próby chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z oksaliplatiną, monoterapii gemcytabiną lub fluorouracyłem – brak dowodów na skuteczność takiego postępowania.</p> <p><u>Rak brodawki Vatera</u></p> <p>W leczeniu raka brodawki Vatera wytyczne wskazują doszczętną resekcję jako postępowanie radykalne. Chemioterapię uzupełniającą gemcytabiną lub fluorouracyłem stosuje się w celu wydłużenia czasu przeżycia – zalecane jest leczenie gemcytabiną. Na podstawie analiz retrospektywnych można stwierdzić, że u chorych z czynnikami złego rokowania (m.in. niedoszczętna resekcja, zajęcie węzłów chłonnych) radioterapia (napromienianie łoża guza oraz regionalnych węzłów chłonnych) w skojarzeniu z fluorouracyłem wydaje się poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia odległe.</p> <p>W przypadku leczenia paliatywnego u chorych w dobrym stanie sprawności należy rozważyć skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie podano siły zaleceń</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTG-E 2018</b> (Polska)</p>	<p><b>Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (2018)</b></p> <p><i>Powikłania pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC)</i></p> <p><i>Rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma – CCA). CCA jest najczęstszą przyczyną zgonu w PSC, rozwija się u 6-20% pacjentów, w połowie przypadków w ciągu 2 lat od rozpoznania choroby [63]. Ze względu na wysokie ryzyko CCA rekomenduje się nadzór onkologiczny nad chorymi z PSC z wyłączeniem osób z zajęciem chorobą wyłącznie małych przewodów żółciowych. (...)</i></p> <p><i>Opcjami terapeutycznymi w zależności od lokalizacji i zaawansowania raka oraz stopnia niewydolności wątroby są resekcja, transplantacja wątroby, chemioterapia, radioterapia stereotaktyczna, terapia fotodynamiczna lub brachyterapia. Wyniki leczenia są na ogół złe i zależą od zasięgu zmian nowotworowych oraz naciekania przez guz struktur naczyniowych, limfatycznych i nerwowych. W zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie CCA stanowi przeciwwskazanie do transplantacji wątroby. (...)</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: nie podano siły zaleceń</i></p>
<p><b>ESMO 2016</b> (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego</b></p> <p><u>Stadium lokalnie zaawansowane lub przerzutowe raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego:</u></p> <p>a) terapia systemowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia I linii:</li> </ul> <p>terapia skojarzona: gemcytabina + cisplatyna (IA) – w przypadku obciążenia nerek cisplatyna może być zastąpiona oksaliplatiną (IIB), inne skojarzenia oparte na gemcytabinie (IIB); monoterapia gemcytabiną może być rozważona u chorych ze stanem sprawności 2 (poziom IB),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia II linii: brak wyznaczonego standardu, czasem stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę (IIIC)</li> <li>• terapia celowana: brak wyznaczonego standardu.</li> </ul> <p>b) terapia lokoregionalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia,</li> <li>• radioembolizacja <sup>90</sup>Y.</li> </ul> <p>c) najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy 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 z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></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><b>ENS-CCA 2016</b> (Europa)</p>	<p><b>Rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma) – konsensus ekspertów dotyczący obecnego stanu wiedzy i przyszłych perspektyw</b></p> <p>Dla pacjentów z rakiem dróg żółciowych (CCA) nieresekcyjnym lub z przerzutami, chemioterapia systemowa pozostaje główną metodą leczenia paliatywnego. W pierwszej linii leczenia zaleca się gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną. Przy przeciwwskazaniach do cisplatyny – gemcytabinę w skojarzeniu z oksaliplatiną. Brak jest ustalonych standardów terapeutycznych dla II linii leczenia. W praktyce klinicznej po niepowodzeniu terapii opartej na gemcytabinie stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę.</p> <p>Przeprowadzone próby kliniczne oceniające terapie celowane, np. inhibitory kinazy tyrozynowej, wykazały brak lub tylko niewielki ich wpływ na przeżycie pacjentów. Niezbędne jest przeprowadzenie większych badań klinicznych z odpowiednim doбором populacji.</p> <p>W 2015 roku przedstawiono uzasadnienie teoretyczne dla zastosowania w CCA immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (Sabbatino 2015), jednakże do tej pory nie przeprowadzono prób klinicznych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych I siła rekomendacji – nie podano.</p>
<p><b>ILCA 2014</b> (Świat)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)</b></p> <p><u>Algorytm postępowania w przypadku stopnia zaawansowania IV wg TNM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 60-70% przypadków stanowi rak nieresekcyjny;</li> <li>- w przypadku lokalizacji wyłącznie wewnątrzwątrobowej: leczenie lokoregionalne (RFA/TACE – mediana przeżycia 15 miesięcy);</li> <li>- w przypadku lokalizacji pozawątrobowej: gemcytabina + cisplatyna (chemioterapia – mediana przeżycia 12 miesięcy)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendacje*</u>:</p> <p><i>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego</i></p> <p><i>W praktyce zwykle u chorych na iCCA z przerzutami odległymi charakteryzujących się stopniem sprawności wg ECOG 0 lub 1 stosuje się cisplatinę i gemcytabinę. Dane są jednak zbyt skąpe, aby takie leczenie uznać za „standard postępowania” (zalecenie B2).</i></p> <p><i>Nie ma istotnych przesłanek klinicznych, aby kontynuowanie chemioterapii w przypadku progresji po leczeniu pierwszej linii wpływało korzystnie na czas przeżycia (zalecenie B2).</i></p> <p><i>Autorzy zalecają pilne przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją obejmujących chorych na iCCA, które posiadałyby wystarczającą moc statystyczną, aby ustalić standardowe postępowanie terapeutyczne. Należy także stosować standardowe kryteria naboru oraz grupy kontrolne, aby ocenić efektywność leczenia systemowego w jednorodnych grupach chorych na iCCA. Trzeba także dążyć do opracowania nowych molekularnych sposobów wyłaniania jednorodnych grup chorych na iCCA.</i></p> <p><i>Dodatkowe uwagi:</i></p> <p><i>(...) Nie można jednoznacznie określić skuteczności terapii biologicznych u chorych na nowotwory dróg żółciowych.</i></p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Jakość danych oraz siłę zaleceń stopniowano za pomocą systemu Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE)</i></p> <p><i>Jakość danych: B (średnia) - dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie.</i></p>

\* tłumaczenie przytoczone za portalem Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/111287,rozpoznawanie-i-leczenie-raka-wewnatzwotrobowych-drog-zolciowych-podsumowanie-wytycznych-ilca-2014-r>)

Skróty: **CCA** – cholangiocarcinoma (rak dróg żółciowych); **ENS-CCA** - European Network for the Study of Cholangiocarcinoma; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ILCA** - International Liver Cancer Association; **PSC** – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (primary sclerosing cholangitis); **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

## Opis odnalezionych wytycznych

Polskie wytyczne PTOK 2015, ogólnoeuropejskie ESMO 2016 i ENS-CCA 2016 oraz ogólnoświatowe ILCA 2014 wskazują, że standardem leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowanym nowotworem dróg żółciowych jest chemioterapia gemcytabiną i cisplatiną (polskie wytyczne PTG-E 2018 wskazują chemioterapię, ale nie doprecyzowują schematów leczenia). W określonych przypadkach wytyczne dopuszczają stosowanie alternatywnych schematów chemioterapii opartych na gemcytabinie. Brak jest ustalonych standardów leczenia II linii, w praktyce klinicznej stosuje się schematy oparte o fluoropirymidynę (ESMO 2016 i ENS-CCA 2016).

Wytyczne ILCA 2014 oraz ENS-CCA 2016 wskazują, że nie można jednoznacznie określić skuteczności terapii biologicznych u chorych na nowotwory dróg żółciowych. Wytyczne ESMO 2016 wspominają o możliwości stosowania terapii celowanej, jednak podkreślają, że brakuje wyznaczonego standardu w tym obszarze. Żadne z odnalezionych wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych nie odnoszą się do niwolumabu jako opcji terapeutycznej dla pacjentów z nowotworem dróg żółciowych. Należy jednak zwrócić uwagę, że powstały przed przeprowadzeniem badań dotyczących zastosowania niwolumabu w tej populacji pacjentów (patrz rozdz. 3.1.2).

## Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent był leczony w I linii przy pomocy gemcytabiny z cisplatiną, a w II linii otrzymał schemat XELOX (kapecytabina + oksalipatyna). Pacjent był również dwukrotnie poddany radioembolizacji zmian wtórnych i pierwotnych w płacie wątroby. Jak wynika ze zlecenia, chory znajduje się w stanie progresji oraz występuje u niego toksyczność hematologiczna po zastosowanej chemioterapii. Brak informacji o stwierdzonych mutacjach lub przeprowadzonych badaniach molekularnych.

Odnalezione wytyczne nie określają zalecanego postępowanie w dalszych liniach leczenia raka dróg żółciowych.

Wobec powyższych informacji stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii dla niwolumabu w leczeniu raka dróg żółciowych w stopniu IV (ICD-10: C24).



## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) o dawkach: 100 mg/10 ml (kod EAN: 05909991220518) oraz 40 mg/10 ml (kod EAN: 05909991220501), który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych: B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)”, B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, B.100. „Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

Należy 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 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Opdivo

Źródło danych	Prezentacja leku	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto* [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1 fiol. po 4 ml	██████	██████ (netto)
	1 fiol. po 10 ml	██████	/: ██████ (brutto) <sup>A</sup>
Według obwieszczenia MZ (24.08.2020 r.)	1 fiol. po 4 ml	2683,32	96 599,52 (brutto) <sup>B</sup>
	1 fiol. po 10 ml	6708,30	

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%));

\* Wnioskowana liczba dawek leku: fio ka á 100 mg/10ml – 12 fiolek, fio ka á 40 mg/4ml – 6 fiolek.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████ brutto. Koszt ten jest ██████ niż ten wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## **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 w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Kim 2020** Kim, Richard D., et al. "A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer." *JAMA oncology* (2020).
- Gou 2019** Gou, Miaomiao, et al. "Efficacy and safety of nivolumab for metastatic biliary tract cancer." *OncoTargets and therapy* 12 (2019): 861.
- Ueno 2019** Ueno, Makoto, et al. "Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 4.8 (2019): 611-621.

### Rekomendacje kliniczne

- ILCA 2014** Bridgewater J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014 Jun;60(6):1268-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681130/> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ENS-CCA 2016** Banales J.M. et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). Expert consensus document. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016, 13: 261- 280. <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.51> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- ESMO 2016** Valle J.W. et al. „Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016. <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/biliary-cancer> [dostęp: 24.08.2020 r.]
- PTG-E 2018** Hartleb M., et al. Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (2018). *Gastroenterologia Praktyczna*, 2/2018 <http://www.ptg-e.org.pl/Choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-Sekcji-Hepatologicznej-Polskiego-Towarzystwa-Gastroenterologii-2018-,271.html> [dostęp: 27.08.2020 r.]
- PTOK 2015** P. Potemski, W. Polkowski, K. Bujko, J. Didkowska, Z. Guzel, R. Herman, A. Łacko, W. Olszewski, J. Pałucki, J. Reguła. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_04\\_Nowotwory\\_ukladu\\_pokarmowego\\_20151202.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf) [dostęp: 24.08.2020 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 15.05.2020)
- Szczeklik 2018** Andrzej Szczeklik, Piotr Gajewski; Interna Szczeklika 2018, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.08.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	((cholangiocarcinoma[Title/Abstract] OR (((("neoplasm"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract]) OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[MeSH Terms]) AND (("biliary"[Title/Abstract] OR "bile"[Title/Abstract]) AND ("duct"[Title/Abstract] OR "ducts"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract]))))) AND (((("Nivolumab"[Title/Abstract] OR "opdivo"[Title/Abstract]) OR "BMS-936558"[Title/Abstract]) OR "ONO-4538"[Title/Abstract]) OR "MDX-1106"[Title/Abstract]))	25