



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła
(ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.21.2018

Data ukończenia: 11 lipca 2018 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 (nazwa wnioskodawcy) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
CH	Chemioterapia
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
DR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBV	Wirus Epsteina-Barr
ECOG	Skala oceny sprawności pacjenta
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HBV/HCV	Wirus zapalenia wątroby typu B/typu C
HIV	Wirus HIV
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HuMAb	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
IgG4	Immunoglobina G4
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
NPC	Rak jamy nosowo-gardłowej (ang. nasopharyngeal carcinoma)
NPGS	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)

PD	Progresja choroby
PD-1	Receptor programowanej śmierci
PD-L1, PD-L2	Ligandy receptora programowanej śmierci
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów
RM-NPC	Nawracający/przerzutowy rak jamy nosowo-gardłowej (ang. recurrent/metastasis nasopharyngeal carcinoma)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RT	Radioterapia
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	Tomografia komputerowa
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
UKNMG	United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1938,)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	14
Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	15
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	18
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	20
6.3 Wyniki.....	20
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	20
6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna technologii alternatywnej	29
7. Bezpieczeństwo stosowania	30
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	33
9. Konkurencyjność cenowa	34
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	35
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	36
12. Piśmiennictwo	40
13. Załączniki.....	41
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
13.2. Diagram selekcji badań	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

18.06.2018 r., znaki pism: PLD.46434.1850.2018.1.SK, PLD.46434.2916.2018.1.SK,
PLD.46434.1851.2018.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 10 mg/ml, 4 ml
- Wnioskowane wskazanie:

Rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 cykle leczenia (6 tyg.) (12 fiolek 4 ml)

██████████ /3 cykle leczenia (6 tyg.) (18 fiolek 4 ml)

██████████ /3 cykle leczenia (6 tyg.) (21 fiolek 4 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 12.06.2018 r., znaki: PLD.46434.1850.2018.1.SK, PLD.46434.2916.2018.1.SK, PLD.46434.1851.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Lek jest obecnie zarejestrowany w monoterapii dorosłych pacjentów: płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny), zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (po wcześniejszej chemioterapii), nieoperacyjnego raka urotelialnego (po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny), zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka (również w terapii skojarzonej z ipilimumabem), zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (po wcześniejszym leczeniu), oraz klasycznego nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina.

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W 2017 r. Opdivo otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0).

Dodatkowo w czerwcu 2018 roku lek Opdivo otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dotyczące refundacji w ramach programu lekowego "leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny" obejmującego kody ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32). Spośród ocenianych aktualnie rozpoznań ww. rekomendacje nie obejmowały jedynie pacjentów z nowotworem części nosowej gardła (C11).

Problem zdrowotny

Wniosek MZ obejmuje kody ICD-10: C12, C14 oraz C11.8, czyli raki umiejscowiono odpowiednio w obrębie gardła dolnego (zachyłka gruszkowatego), nieokreślonej części gardła oraz w lokalizacji przekraczającej umiejscowienie w jamie nosowo-gardłowej.

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtani, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi. Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od umiejscowienia i etiologii nowotworu.

Raki jamy nosowo-gardłowej (NPC, ang. nasopharyngeal carcinoma) są rzadko spotykane w Europie i Ameryce Północnej (<1 przypadek na 100 tys. osób), ale dużo częściej występują w populacji azjatyckiej (ok. 20-40 przypadków/100 tys. osób). Cechują się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych (szczególnie rak niezróżnicowany). Przerzuty odległe są częstsze niż w raku jamy ustnej, a wrażliwość na radioterapię i chemioterapię jest wyższa niż w przypadku pozostałych nowotworów głowy i szyi.

Nowotwory narządów głowy i szyi dzieli się wg klasyfikacji WHO na 3 podtypy:

- keratynizujące, płaskonabłonkowe;
- niekeratynizujące, średnio zróżnicowane;
- niezróżnicowane.

W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują płaskonabłonkowe nowotwory wysoko lub średnio zróżnicowane. W ustnej części gardła częstsze jest występowanie nowotworów nisko zróżnicowanych oraz niezróżnicowanych. W nosowej części gardła i jamie nosa częściej niż w innych rejonach występują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące oraz niezróżnicowane.

Metoda leczenia różni się przede wszystkim w zależności od umiejscowienia i zaawansowania nowotworu oraz zróżnicowania histologicznego. Rutynowym postępowaniem we wczesnych stopniach

zaawansowania klinicznego (I–II) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia (często stosowane w skojarzeniu). Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. W przypadku nowotworów jamy nosowo-gardłowej najczęstsze schematy chemioterapii obejmują cisplatynę z gemcytabiną lub korboplatynę z cetuksymabem. W drugiej linii terapii nie ma standardowego schematu leczenia, stosuje się wymiennie leki z I linii leczenia. Dodatkowo rekomendowana jest immunoterapia niwolumabem (za wyjątkiem NPC) lub pembrolizumabem. W przypadku niepowodzenia leczenia zalecana jest terapia paliatywna (BSC) lub udział w badaniach klinicznych.

Odsetek trwałych wyleczeń u chorych w stopniu zaawansowania I–II, wynosi od 60% do 90%. W bardziej zaawansowanych nowotworach (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia są gorsze - odsetek niepowodzeń miejscowych jest powyżej 60%, wyższe jest także ryzyko przerzutów odległych.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka głowy i szyi oraz raka jamy nosowo-gardłowej (PTOK 2013, NCCN 2018, NICE 2018 ASCO 2017, SEOM 2017, UKNMG 2016). Wszystkie wytyczne jako podstawową opcję leczenia NPGS oraz NPC zalecają radioterapię lub radioterapię w połączeniu z chemioterapią.

Większość wytycznych jako podstawowe schematy chemioterapii w I linii leczenia zaawansowanego NPGS wymieniają połączenie cisplatyny lub korboplatyny z 5-fluorouracylem i cetuksymabem. W leczeniu NPC zalecane schematy to cisplatyna z gemcytabiną lub korboplatyna z cetuksymabem. Oprócz chemioterapii zalecane są również taksany (paklitaksel, docetaksel).

W II linii leczenia żadne z wytycznych nie rekomendują konkretnego schematu. Zalecane jest stosowanie leków rekomendowanych w I linii leczenia, które nie były dotychczas podawane. W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, korboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel i docetaksel (w terapii skojarzonej z cisplatyną i 5-FU). Dodatkowo, z pośród ocenianych wskazań, gemcytabina refundowana jest tylko w leczeniu raka nosowej części gardła (ICD-10: C11.8), natomiast cetuksymab tylko w I linii leczenia raka gardła dolnego (C12.0).

Wytyczne NCCN 2018 w II linii leczenia NPGS rekomendują immunoterapię niwolumabem (z wyłączeniem raka jamy nosowo-gardłowej, ICD-10: C11.8). Oprócz niwolumabu zalecane jest również leczenie pembrolizumabem (w przypadku NPC tylko u pacjentów z pozytywną ekspresją przeciwciała PD-L1) i afatynibem (z wyłączeniem NPC). Zarówno pembrolizumab jak i afatynib nie są jednak zarejestrowane w ocenianym wskazaniu, zatem nie mogą być rozpatrywane jako komparatory dla niwolumabu.

W związku z tym, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, a więc należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych, jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną u pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi oraz 1 jednoramienne badanie Ma 2018 opisujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo niwolumabu wśród dorosłych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej. Ponieważ chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianego leku w ocenianym wskazaniu, przedstawiono jedynie wyniki pojedynczych ramion dla niwolumabu z obu ww. badań. Dla porównania zaprezentowano wyniki ramion BSC z badań: Zheng 2016, w którym retrospektywnie porównywano skuteczność kliniczną schematów chemioterapii (osobno lub w połączeniu z radioterapią) z leczeniem paliatywnym stosowanym w co najmniej II linii leczenia raka jamy nosowo-gardłowej oraz Machiels 2011, w którym porównywano skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym NPGS.

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8), natomiast mediana OS w badaniu Ma 2018 17,1 miesiąca (95% CI: 10,9 - nie osiągnięto górnej granicy CI). Duża rozbieżność w medianach OS może wynikać z różnic w wielkości populacji uczestniczącej w badaniu (240 osób w Checkmate 141 vs 44 w Ma 2018),

a także z różnic w charakterystyce pacjentów (w badaniu Ma 2018 83% pacjentów stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego, natomiast w Checkmate 141 82% pacjentów było rasy białej). Warto również pamiętać, że oba badania dotyczą innych populacji pacjentów tj. z Checkmate 141 wyłączano pacjentów z nowotworem części nosowej gardła, a do Ma 2018 włączano wyłącznie pacjentów z takim rozpoznaniem. Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w badaniu Checkmate 141 wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1) natomiast w badaniu Ma 2018 2,8 miesiąca (95% CI: 1,8 - 7,4). Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu Checkmate 141 wskazują, że leczenie niwolumabem nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem narządów głowy i szyi.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), natomiast wśród 64 pacjentów leczonych BSC w badaniu Zheng 2016 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 5 miesięcy (95% CI: 1 - 27 mies.), a odsetek 2-letnich przeżyć wyniósł 1,6%. 2-letnie przeżycie raportowano u 1,6% pacjentów. Mediana przeżycia bez progresji choroby w badaniu Machiels 2011 wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.), natomiast w badaniu Zheng 2016 nie oceniano tego punktu końcowego.

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym. Należy również wziąć pod uwagę niepełną zgodność populacji włączanych do badań z populacją ocenianą, takich jak:

- z badania Checkmate 141 wyłączano pacjentów z NPC (odpowiadającym ocenianemu rozpoznaniu wg. ICD-10: C11.8). Jedynie u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu nowotwór umiejscowiony był w pozostałych częściach gardła (oceniane kody C14.0 oraz C12.0). Badanie Ma 2018 dotyczyło wyłącznie pacjentów z NPC, jednak badano w nim głównie pacjentów pochodzenia azjatyckiego (83%);
- w obu analizowanych badaniach (Checkmate 141 i Ma 2018) podawano wyniki w innym okresie obserwacji, co utrudnia porównanie skuteczności niwolumabu w populacji NPGS i w populacji NPC.

Szerzej ograniczenia włączonych badań i przeprowadzonej analizy opisano w rozdziale 6.2.2 oraz 6.3.1.1.1.

Bezpieczeństwo

W badaniu Ma 2018 nie podano liczby zgonów związanych z leczeniem niwolumabem. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym, uznane za związane z leczeniem, wystąpiły u 22% pacjentów. Najczęściej raportowano zmęczenie, biegunkę, podwyższony poziom AspAT, AlAT, amylazy oraz niedoczynność tarczycy.

W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku. Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 48% pacjentów, w tym u 16% zdarzenia te doprowadziły do zakończenia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 34% pacjentów.

Zdarzeniami niepożądanymi, które występowały najczęściej wśród pacjentów leczonych BSC w badaniu Michels 2011 były: anemia, gorączka, utrata wagi, ból głowy, hipomagnezemia, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, zapalenie oskrzeli i zapalenie błony śluzowej.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany koszt dla płatnika publicznego wnioskowanej terapii lekiem Opdivo wszystkich 3 pacjentów wyniósł około [REDAKTOWANO] w przypadku uwzględnienia ceny z wniosku MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniósł około [REDAKTOWANO].

Przyjmując, na podstawie opinii eksperta klinicznego, iż liczba pacjentów w populacji docelowej wynosi 10 osób rocznie, oszacowano, iż koszt dla płatnika publicznego związany z refundacją wszystkim pacjentom z populacji docelowej wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 1 roku wyniesie około [REDAKTOWANO] w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około [REDAKTOWANO] w przypadku przyjęcia nowego dawkowania zgodnego z ChPL.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 12.06.2018 r., znak PLD.46434.1850.2018.1.SK, PLD.46434.2916.2018.1.SK, PLD.46434.1851.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji 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 10 mg/ml, 4 ml

we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8).

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach. W 2017 r. Opdivo otrzymał pozytywne rekomendacje zarówno Agencji, jak i Rady Przejrzystości dla zastosowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0). Wskazanie to jest szersze niż oceniane w niniejszym raporcie – obecne wskazanie obejmuje nowotwory zlokalizowane jedynie w obrębie gardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8). Podobnie jak w niniejszym raporcie, ocena skuteczności i bezpieczeństwa była wykonana w oparciu o badanie Checkmate 141. W rekomendacji Agencji zaznaczono, że wyniki analizy klinicznej sugerują, iż u części pacjentów istnieje możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania niwolumabu we wskazani C67.0.

Dodatkowo w czerwcu 2018 roku lek Opdivo otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dotyczące refundacji w ramach programu lekowego "leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny". Oceniane wskazanie dotyczyło pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem jamy ustnej, gardła lub krtani (kody ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32). Spośród ocenianych aktualnie rozpoznań nie obejmowało jedynie pacjentów z nowotworem części nosowej gardła (C11). W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano wyższą skuteczność niwolumabu względem klasycznej chemioterapii oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wnioski te oparto również na podstawie wyników badania Checkmate 141.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Wymienione w zleceniu MZ kody ICD-10 C12.0 oraz C14.0 wskazują na umiejscowienie guzów w obrębie gardła dolnego (zachyłka gruszkowatego) oraz nieokreślonej części gardła, natomiast kod C11.8 dotyczy zmiany przekraczającej umiejscowienie w nosowej części gardła.

Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) stanowią grupę obejmującą raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). NPGS stanowią około 90% wszystkich nowotworów rozwijających się w okolicy głowy i szyi.

Raki jamy nosowo-gardłowej (NPC, ang. nasopharyngeal carcinoma) to raki występujące w nosowej części gardła. Są rzadko spotykane w Europie i Ameryce Północnej (<1 przypadek na 100 tys. osób), natomiast dużo częściej występują w populacji azjatyckiej (ok. 20-40 przypadków/100 tys. osób). Cechują się zwykle względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych (szczególnie rak niezróżnicowany). Przerzuty odległe są częstsze niż w raku jamy ustnej, a wrażliwość na radioterapię i chemioterapię jest wyższa niż w przypadku pozostałych nowotworów głowy i szyi.

Etiologia i patogeneza

Raki płaskonabłonkowe rozwijają się na podłożu stanów przedrakowych (zmiany morfologiczne związane ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworu złośliwego).

Podstawowym czynnikiem ryzyka NPGS są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym. Inne czynniki to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej czy mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne. Na powstawanie niektórych NPC istotny wpływ mogą wywierać wirusy — zakażenie wirusem Epsteina-Barr występuje u 70–90% chorych na raka nosowej części gardła, a wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), szczególnie typu 16, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani). Raki zależne od zakażenia HPV występują u młodszych osób, zwykle są niżej zróżnicowane i w mniejszym stopniu zależne od wpływu klasycznych czynników kancerogennych, a także charakteryzują się mniej dynamicznym przebiegiem klinicznym, większą wrażliwością na napromienianie i chemioterapię.

Rozpoznanie choroby

Nowotwory narządów głowy i szyi dzieli się wg klasyfikacji WHO na 3 podtypy:

- keratynizujące, płaskonabłonkowe (najczęściej występują w populacji kaukaskiej);
- niekeratynizujące, średnio zróżnicowane;
- niezróżnicowane (najczęściej występują w populacji azjatyckiej).

W obrębie jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła najczęściej występują płaskonabłonkowe nowotwory wysoko lub średnio zróżnicowane. W ustnej części gardła częstsze jest występowanie nowotworów nisko zróżnicowanych oraz niezróżnicowanych. W nosowej części gardła i jamie nosa częściej niż w innych rejonach występują raki nisko zróżnicowane nierogowaciejące oraz niezróżnicowane.

W odniesieniu do nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM, tumor-node-metastasis), gdzie stopień zaawansowania nowotworu klasyfikowany jest w zależności od wielkości guza pierwotnego (T), liczby węzłów chłonnych z przerzutami (N) oraz obecności odległych przerzutów (M). W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację TNM dla NPGS.

Tabela 1. Klasyfikacja TNM – stopień zaawansowania nowotworów części ustnej gardła, części kraniowej gardła i zatok szczękowych

Stopień	Charakterystyka		
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Zatoka szczękowa
TX	Brak możliwości oceny nowotworu pierwotnego		
T _{is}	Nowotwór <i>in situ</i>		
T0	Brak dowodu na występowanie pierwotnego nowotworu		
T1	Guz ≤2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego (OA) krtaniowej części gardła, osiagający <2 cm w największym wymiarze	Guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, nie powodujący nadżerek lub niszczenia kości
T1a	–	–	–
T1b	–	–	–
T2	Guz 2–4 cm w największym wymiarze	Guz obejmuje więcej niż 1 OA krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic a bo osiąga w największym wymiarze 2–4cm bez unieruchomienia połowy krtani	Guz wywołuje nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy
T3	Guz >4 cm w największym wymiarze	Guz ma największym wymiarze > 4 cm lub wywołuje unieruchomienie połowy krtani albo nacieka górną odcinek przełyku	Guz naciekający kość tylną ścianę zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyśrodkową ścianę oczodołu, dół skrzydłowy, zatoki sitowe
T4	<u>Warga:</u> guz zajmuje kość korową, wewnątrz wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa	–	–
T4a	<u>Jama ustna:</u> Guz zajmuje sąsiadujące struktury (kość korową, mięśnie języka tj. mięsień bródkowo językowy, nerw podjęzykowy, mięsień podniebiennie-językowy, mięsień rylcowo-językowy, zatokę szczękową lub skórę twarzy) <u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka krtani, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub zuchwę	Guz nacieka chrząstkę tarczową lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich	Guz nacieka zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową
T4b	<u>Warga i jama ustna:</u> Guz zajmuje mięśnie żuciowe, kanał skrzydłowy, podstawę czaszki, otacza tętnicę szyjną wewnętrzną <u>Ustna część gardła:</u> Guz nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną	Guz nacieka powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiersia	Guz nacieka: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego lub nosową część gardła a bo stok
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Węzły chłonne nie są zajęte		
N1	Zajęty 1 węzeł chłonny, guz osiagający w największym wymiarze ≤3 cm		
N2	Zajęty 1 węzeł chłonny wielkości 3–6 cm lub wiele węzłów chłonnych		
N3	Zajęty 1 węzeł chłonny >6 cm		

Stopień	Charakterystyka		
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Zatoka szczękowa
M0	Brak odległych przerzutów		
M1	Obecne odległe przerzuty		

Skróty: OA – obszar anatomiczny

Na podstawie systemu TNM określa się stopień zaawansowania nowotworu w skali od 0 do IV, co ułatwia ustalenie rokowania i dobór terapii.

Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi.

Stopień	Opis
0	Nowotwór rozwija się tylko w części głowy lub szyi, w której powstał. Brak komórek rakowych w głębszych warstwach tkanek, okolicznych strukturach lub odległych miejscach (TisN0M0)
I	Średnica guza pierwotnego ≤ 2 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T1N0M0)
II	Średnica guza pierwotnego wynosi 2-4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T2N0M0)
III	Średnica guza pierwotnego > 4 cm, brak komórek nowotworu w węzłach chłonnych i odległych narządach (T3N0M0)
	Średnica guza może być każdej wielkości, brak naciekania na pobliskie struktury, brak odległych przerzutów. Komórki nowotworowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego < 3 cm (T1-3N1M0)
IVa	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości, guz nacieka na pobliskie struktury. Węzły chłonne nie zajęta lub komórki rakowe obecne 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła < 3 cm (T4aN0-1M0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może naciekać pobliskie struktury. Brak odległych przerzutów. Komórki rakowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po tej samej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego ma 3-6 cm <u>lub</u> komórki nowotworowe obecne w 1 węzle chłonnym zlokalizowanym po przeciwnej stronie ciała co guz pierwotny, a średnica zajętego węzła chłonnego < 6 cm <u>lub</u> komórki nowotworowe obecne są w ≥ 2 węzłach chłonnych zlokalizowanych po obu stronach ciała, a średnica zajętych węzłów chłonnych jest < 6 cm (T1-4aN2M0)
IVb	Guz nacieka na głębsze obszary i/lub tkanki. Komórki rakowe mogą być obecne w węzłach chłonnych, ale nie występują odległe przerzuty (T4bNM0)
	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach. Komórki rakowe obecne w co najmniej 1 węzle chłonnym wielkości min. 6 cm, ale brak odległych przerzutów (TN3M0)
IVc	Średnica guza pierwotnego może być każdej wielkości i może rozwijać się również w pobliskich strukturach oraz komórki nowotworowe mogą być obecne w węzłach chłonnych. Występują przerzuty odległe (TNM1)

Epidemiologia

Dane światowe wskazują, że rocznie z powodu wszystkich NPGS umiera ok. 380 tys. osób. Rak ten stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Zachorowalność NPGS jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet, natomiast nowotwory nosowej części gardła występują niespełna 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

U chorych na NPGS występuje zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu (szacowane na prawie 2% rocznie). Drugie nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtani) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk).

Leczenie

Wybór metody leczenia zależy od umiejscowienia i zaawansowania nowotworu oraz zróżnicowania histologicznego, a także od wieku, stopnia sprawności, chorób towarzyszących i stanu odżywienia chorego. Rutynowym postępowaniem we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I–II) są leczenie chirurgiczne lub radioterapia (często stosowane w skojarzeniu z chemioterapią).

Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym. W przypadku nowotworów jamy nosowo-gardłowej najczęstsze schematy chemioterapii obejmują cisplatynę z gemcytabiną lub korboplatynę z cetuksymabem.

Rokowanie

Objawy różnią się w zależności od umiejscowienia nowotworu, ale zwykle są to: ból, owrzodzenie, zajęcie tkanki, a także zaburzenia oddychania, połykania i mowy. Mogą także powodować zaburzenia wzroku, smaku, węchu oraz słuchu. Często początkowym objawem jest powiększenie węzłów chłonnych szyi. U chorych w stopniu zaawansowania I–II odsetek trwałych wyleczeń, zależnie od lokalizacji, wynosi 60–90%. W nowotworach bardziej zaawansowanych (z wyjątkiem części przypadków raka głośni) wyniki leczenia z wykorzystaniem radioterapii i/lub chirurgii są gorsze – odsetek niepowodzeń miejscowych wynosi >60%, wyższe jest także ryzyko przerzutów odległych.

Źródła: AWA Opdivo 2018 (OT.4331.6.2018), PTOK 2013, WHO Nasopharyngeal Carcinoma, Stevens 2017

4.2. Technologia wnioskowana

Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8)
Dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut*
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

Skróty: HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobulina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci,

*dawkowanie niwolumabu obowiązujące na terenie UE zostało zmienione w kwietniu 2018 roku (wcześniejsze zalecane dawkowanie: 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie)

Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 28.04.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (NPGS):</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p>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>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.</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 szp ku i leczeniu brentuksymabem vedotin.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo

Skróty: NPGS – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, PFS - czas przeżycia bez progresji, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. [REDAKTOR] podkreślił, iż choć niwolumab nie doprowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej, to wydłuży czas przeżycia, jednocześnie u niektórych pacjentów poprawiając jego jakość. Dr B. Jagielska uważa, że w przypadku stosowania niwolumabu analiza ryzyka do korzyści jest akceptowalna, a chorzy leczeni tym lekiem mają 30% mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do leczonych chemioterapią.

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	[REDAKTOR]	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	[REDACTED]	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią dokonanej przez [REDACTED] wynika, że główna korzyść z jej zastosowania polegać będzie na zmniejszeniu odczuwania większości objawów charakterystycznych dla zaawansowanego procesu nowotworowego, czyli problemów z chodzeniem, samoopieką, wykonywaniem zwykłych czynności czy odczuwaniem bólu. Szczegółową ocenę dokonaną przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		[REDACTED]		Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		X		X
	Jakieś problemy z chodzeniem	X		X	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		X		
	Jakieś problemy z samoopieką	X		X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X		X	X
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności				
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X		X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X	X	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie				

W ocenie ekspertów rak jamy nosowo-gardłowej skutkuje przedwczesnym zgonem, niezdolnością do samodzielnej egzystencji i do pracy, a także przewlekłym cierpieniem i obniżeniem jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, wyniszczenie, obniżenie stopnia sprawności, problemy z połykaniem, brak apetytu, chudnięcie, duszność, utratę funkcji społecznych oraz problemy sensoryczne.

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	[REDACTED]	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia		Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Ból, problemy z połykaniem, brak apetytu, chudnięcie, duszność, utrata funkcji społecznych oraz problemy sensoryczne.	Wyniszczenie, ból, obniżenie stopnia sprawności, konieczność odżywiania przez sondę żywyczą.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka gardła dolnego, gardła i nosogardła, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.06.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: dorośli pacjenci z potwierdzonym rakiem gardła, gardła dolnego lub nosogardła.

Interwencja: niwolumab (Opdivo) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. lub 240 mg co 2 tygodnie.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pierwotne badania kliniczne:

- 1 randomizowane badanie Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną obejmującą metotreksat, cetuksymab i docetaksel w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu, w związku z czym w raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia NIWO;
- 1 badanie jednoramienne Ma 2018 w którym badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo niwolumabu w populacji pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem jamy nosowo-gardłowej (RM-NPC).

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 141 (Ferris 2018) Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> NIWO 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie. <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> 51 miesięcy 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat i stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1, histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania 3/4., niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii), możliwy do określenia status HPV dla nowotworu w ustnej części gardła (p16+/p16-), progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną jako adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach), możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1 za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1, wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją, terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu, <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego, poważne lub niekontrolowane choroby towarzyszące, nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone), aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej, chemioterapia, radioterapia, stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS), najlepsza odpowiedź na leczenie, jakość życia, kontynuacja i przerwanie terapii, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> pozytywny wynik testu na HBV, HCV, HIV lub AIDS w wywiadzie, <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIWO: 240</p>	
<p>Ma 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>Wieloośrodkowe, badanie jednoramienne II fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana 21 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak jamy nosowo-gardłowej (NPC), pacjenci z miejscowymi nawrotami bez odległych przerzutów musieli wcześniej przejść radykalną radioterapię, ECOG status ≤ 2, co najmniej 1 linia leczenia zawierająca pochodne platyny (stan pacjenta niepodatny na leczenie radioterapią lub zabiegiem chirurgicznym), możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1, dostępne próbki guza, odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z miejscową wznową na podstawie czaszki jako jedyne miejsce indeksu choroby, pacjenci leczeni chemioterapią lub radioterapią w ostatnich 4 tygodniach przed rejestracją, pacjenci leczeni pochodnymi nitrozomocznika lub mitomycyną C w ostatnich 6 tygodniach przed rejestracją, pacjenci z niewyleczonymi zdarzeniami niepożądanymi (do stopnia ≤ 1) spowodowanymi wcześniejszym leczeniem, przerzuty do mózgu, wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, inhibitorami anti 4 (CTLA-4), przypadki reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem związków o podobnym składzie do NIWO lub nadwrażliwości jakiegokolwiek ciała monoklonalne, aktywna lub podejrzaną chorobą autoimmunologiczną (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, pacjenci z nieznanym wynikiem testu na HBV, HCV, HIV, <p><u>Liczba pacjentów:</u> 44</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), <p><u>Drużorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo.

Skróty: NIWO – niwolumab, NPC - rak jamy nosowo-gardłowej, ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, RT - radioterapia, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, HPV – wirus brodawczaka ludzkiego, HBV/HCV - wirus zapalenia wątroby typu B/C, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- badanie Checkmate 141 dotyczy pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Z badania wyłączano pacjentów z NPC, w związku z czym jego wyników nie można odnosić do pacjentów z guzami umiejscowionymi w jamie nosowo-gardłowej. Jedynie u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu nowotwór umiejscowiony był w pozostałych częściach gardła;
- w drugim z włączonych do analizy badań włączano jedynie pacjentów z NPC. Dodatkowo w obu analizowanych badaniach (Checkmate 141 i Ma 2018) podawano wyniki w innym okresie obserwacji, co utrudnia porównanie skuteczności niwolumabu w populacji NPGS i w populacji NPC;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem (do analizy włączono badanie jednoramienne oraz badanie randomizowane, z którego w analizie wykorzystano jedynie pojedyncze ramię, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę badania);
- badanie jednoramienne Ma 2018 przeprowadzone na niewielkiej populacji (44 pacjentów). Dodatkowo badanie Ma 2018 dotyczy w większości (>80%) pacjentów z niekeratynizującym rakiem jamy nosowo-gardłowej (w populacji europejskiej najczęściej spotykanym rakiem narządów głowy i szyi jest rak płaskonabłonkowy, keratynizujący) oraz pacjentów pochodzenia azjatyckiego (83%);
- w badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- w badaniu Checkmate 141 analizę przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono w oparciu o kryteria progresji guza (RECIST), które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immunoonkologicznych, na co zwracano uwagę w AWA Opdivo (OT.4331.6.2018).
- znaczne zmniejszenie liczebności grup w ocenie jakości życia w związku z utratą pacjentów z badania (w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie NIWO liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby, a dla EORTC QLQ-H&N35 w 9. tygodniu 104 osoby, a w 21. – 47 osób), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona na danych uzyskanych od ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. W badaniu Ma 2018 nie badano jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem części nosowej gardła.

6.3 Wyniki

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi (NPGS) leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca, natomiast pacjentów z rakiem jamy nosowo-gardłowej (NPC) 17,1 miesiąca.

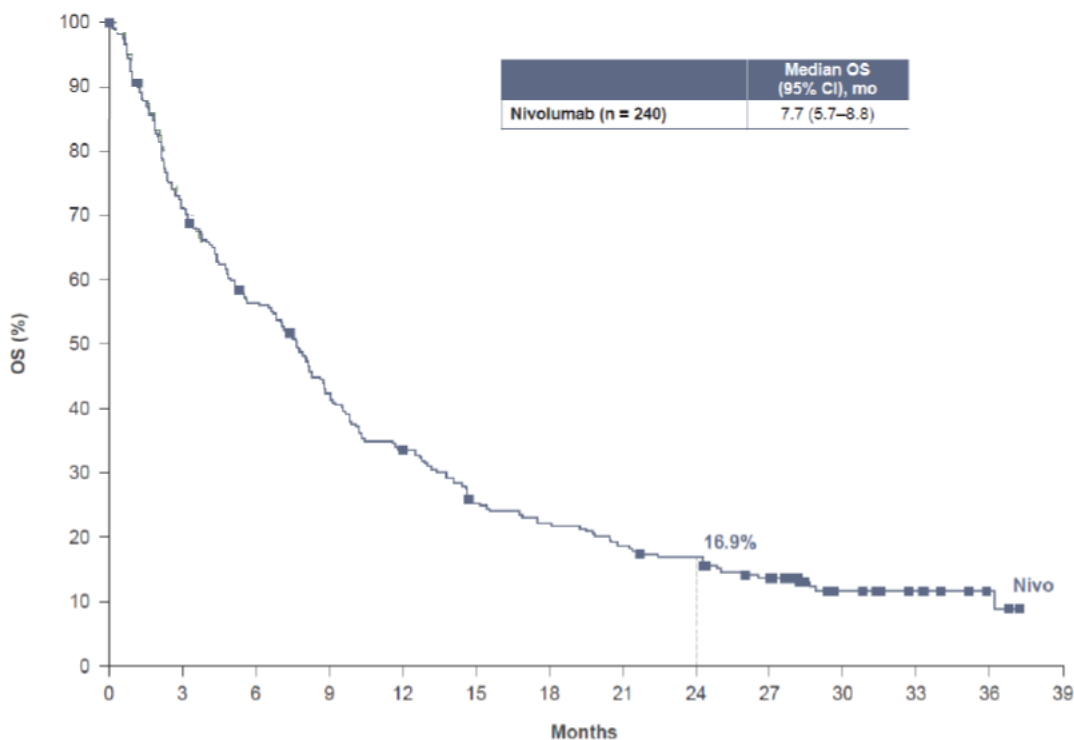
Duża rozbieżność w medianach OS może wynikać z różnic w wielkości populacji uczestniczącej w badaniu (240 osób w Checkmate 141 vs 44 w Ma 2018), a także z różnic w charakterystyce pacjentów (w badaniu Ma 2018 83% pacjentów stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego, natomiast w Checkmate 141 82% pacjentów było rasy białej). Oba badania dotyczą innych populacji pacjentów, co również może mieć wpływ na skuteczność ocenianego leku. Z opisu problemu zdrowotnego zamieszczonego w rozdziale 4.1 raportu wynika, że NPC charakteryzują się względnie szybkim wzrostem miejscowym i wczesnymi przerzutami w węzłach chłonnych, ale wrażliwość NPC na radioterapię i chemioterapię jest wyższa niż w przypadku pozostałych nowotworów głowy i szyi, co może świadczyć o innej specyfice tego rozpoznania.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – przeżycie całkowite

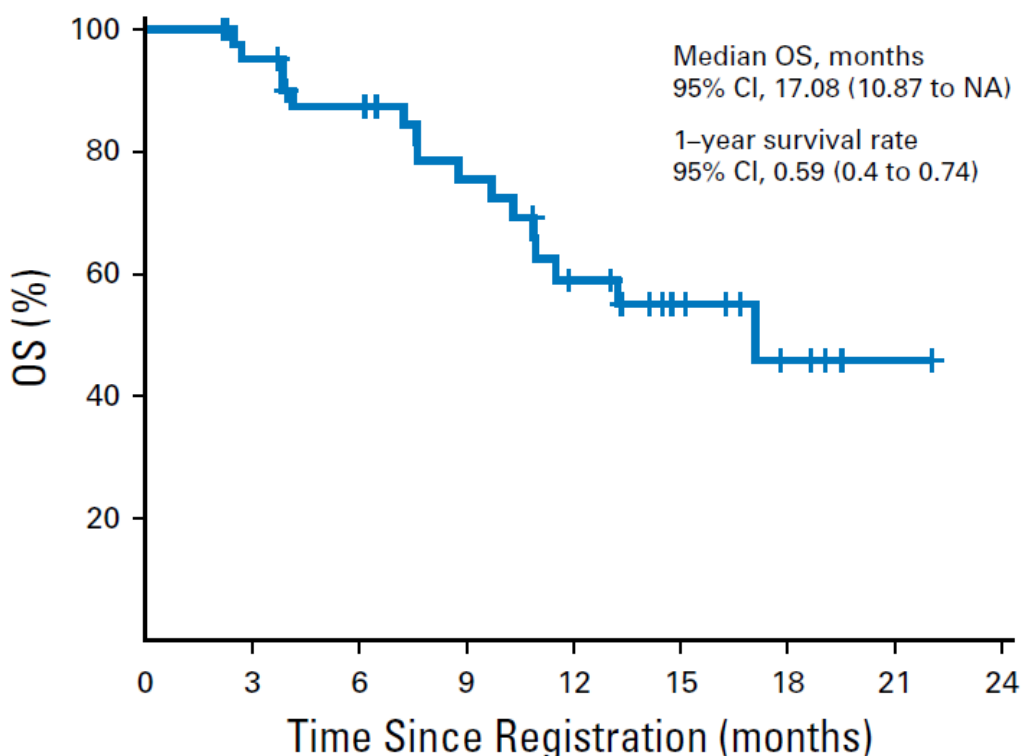
Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	mediana [95% CI] (mies.)
OS	NIWO	Checkmate 141	51	7,7 [5,7 - 8,8]
		Ma 2018	21	17,1 [10,9 - nie osiągnięto]

Skróty: OS - przeżycie całkowite,

Poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) terapii niwolumabem pacjentów w badaniach Checkmate 141 oraz Ma 2018.

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera – przeżycie całkowite (Checkmate 141)

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera – przeżycie całkowite (Ma 2018)



Jakość życia

W badaniu Ma 2018 nie badano punktów końcowych związanych z jakością życia. Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwiał ocenę upośledzenia funkcji fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych oraz określenie stopnia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w ocenie pacjenta. Objawy typowe dla nowotworów głowy i szyi oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35, który jest modułem kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Użyteczność stanu zdrowia oceniano z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L.

Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji na podstawie analizy ITT. W zakresie średnich zmian wyniku w porównaniu do wartości wyjściowej w poszczególnych domenach kwestionariuszy pogrubieniem zaznaczono zmiany istotne klinicznie.

EORTC QLQ C30

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. W przypadku domen dotyczących funkcjonowania i stanu ogólnego dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych parametrów wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów. Wyjściowe oceny jakości życia we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ C30 były porównywalne dla grup.

W grupie NIWO po 21 tygodniach obserwacji zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w domenach oceniających funkcjonowanie oraz większości domen związanych z dolegliwościami zdrowotnymi, jednak nie były to zmiany istotne klinicznie. Pogorszenie obserwowano w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego, ale dla żadnej z ocenianych domen nie odnotowano istotnego klinicznie pogorszenia w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w 15., jak i 9. tygodniu w grupie NIWO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi w żadnej z domen kwestionariusza.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ C30 (Checkmate 141)

Parametr	Czas obserwacji [tyg.]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)*
Funkcjonowanie fizyczne*	21	3,4 (11,5)
Funkcjonowanie w rolach życiowych*		5,6 (21,4)
Funkcjonowanie emocjonalne*		1,1 (15,1)
Funkcjonowanie poznawcze*		0,4 (18,1)
Funkcjonowanie społeczne*		9,8 (20,8)
Stan ogólny**		0,6 (26,9)
Trudności finansowe^		0,9 (24,8)
Zmęczenie^		-4,0 (19,0)
Nudności i wymioty^		1,7 (13,7)
Ból^		-9,0 (25,6)
Duszność^		0,0 (21,6)
Bezsenność^		-2,6 (26,9)
Spadek apetytu^		-3,4 (32,3)
Zaparcia^		-8,5 (29,3)
Biegunka^	1,7 (15,2)	

* dodatnie wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a ujemne pogorszenie

^ ujemne wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a dodatnie pogorszenie

Skróty: NIWO – niwolumab,

EORTC QLQ-H&N35

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. Wartości dodatnie zmian oznaczają pogorszenie/ nasilenie objawów, a ujemne - poprawę.

W 21. tygodniu w grupie NIWO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. Zarówno w 9., jak i 15. tygodniu w grupie NIWO obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, a w 15. tygodniu także związaną z utratą masy ciała. Z kolei również w 9., jak i 15. tygodniu obserwowano zmniejszenie jakości życia związane ze wzrostem wagi.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ-H&N35 (Checkmate 141)

Parametr	Czas obserwacji [tyg]	NIWO N=47 Średnia zmiana (SD)
Ból	21	-7,1 (14,7)
Trudności z polykaniem		0,7 (16,6)

Parametr	Czas obserwacji [tyg]	NIWO N=47 Średnia zmiana (SD)
Zaburzenia sensoryczne		-3,3 (19,0)
Zaburzenia mowy		-3,2 (19,1)
Trudności z jedzeniem w towarzystwie		-1,5 (21,6)
Trudności z kontaktami towarzyskimi		-2,9 (21,9)
Zmniejszona seksualność		0,5 (31,6)
Problemy z zębami		0,9 (19,5)
Trudności z otwieraniem ust		-2,5 (25,5)
Suchość w jamie ustnej		12,5 (26,9)
Gęsta ślina		0,9 (32,9)
Kaszel		-1,7 (32,9)
Poczucie bycia chorym		-5,0 (23,3)
Stosowanie leków przeciwbólowych		-15,4 (48,9)
Stosowanie suplementów odżywczych		2,6 (49,3)
Stosowanie cewnika do karmienia		-5,3 (32,4)
Utrata wagi		-12,8 (52,2)
Wzrost wagi		2,6 (53,7)

Skróty: NIWO – niwolumab.

EQ-5D-3L

Jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 7 punktów. Dla oceny w skali VAS dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych parametrów wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów. W przypadku pozostałych parametrów w badaniu oceniano liczbę pacjentów, u których wystąpił jakkolwiek problem w zakresie ocenianego parametru.

Zarówno w 9., 15., jak i 21. tygodniu w grupie NIWO obserwowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej VAS. W 21. Tygodniu obserwacji u ponad połowy pacjentów (56%) występował ból/dyskomfort.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L-VAS (Checkmate 141)

Parametr	Czas obserwacji [tyg]	NIWO N=48 Średnia zmiana (SD)
VAS	21	5,7 (31,0)

Skróty: VAS - wizualna skala analogowa, NIWO – niwolumab.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L

Parametr	Czas obserwacji [tyg]	NIWO n/N (%)
Zdolność poruszania się	21	8/48 (17)
Samoopieka		2/48 (4)
Codzienne czynności		15/48 (31)
Ból/dyskomfort		27/48 (56)
Niepokój / Przygnębienie		14/48 (29)

Skróty: NIWO – nivolumab.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

Mediana przeżycia bez progresji choroby pacjentów z NPGS wyniosła 2 miesiące natomiast pacjentów z NPC 2,8 miesiąca. Należy jednak zwrócić uwagę, że w obu badaniach analizę PFS przeprowadzono w oparciu o kryteria progresji guza (RECIST), które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immuno-onkologicznych, ponieważ działanie tego rodzaju leków prowadzi do wzmożonej odpowiedzi immunologicznej w obrębie guza, prowadzącej do naciekania tkanek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego, co w badaniach obrazowych może być mylnie interpretowane jako powiększenie się guza.

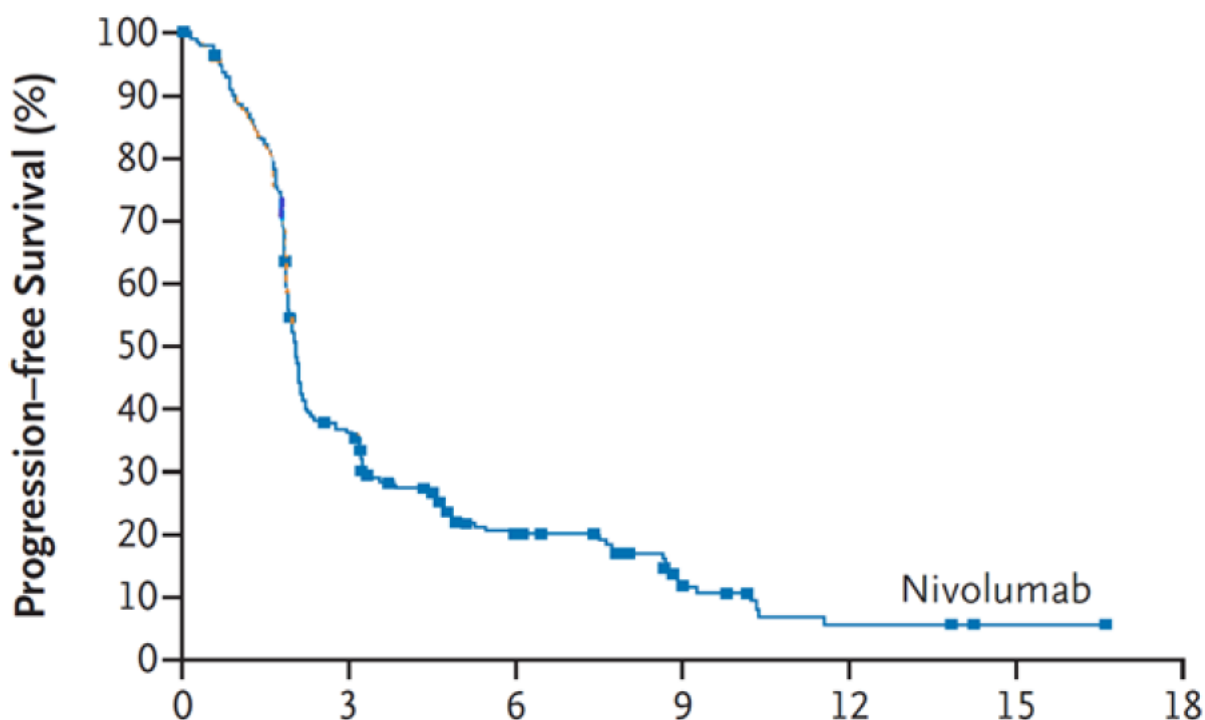
Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – przeżycie bez progresji choroby

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	mediana [95% CI] (mies.)
PFS	NIWO	Checkmate 141	51	2,0 [1,9 - 2,1]
		Ma 2018	21	2,8 [1,8 - 7,4]

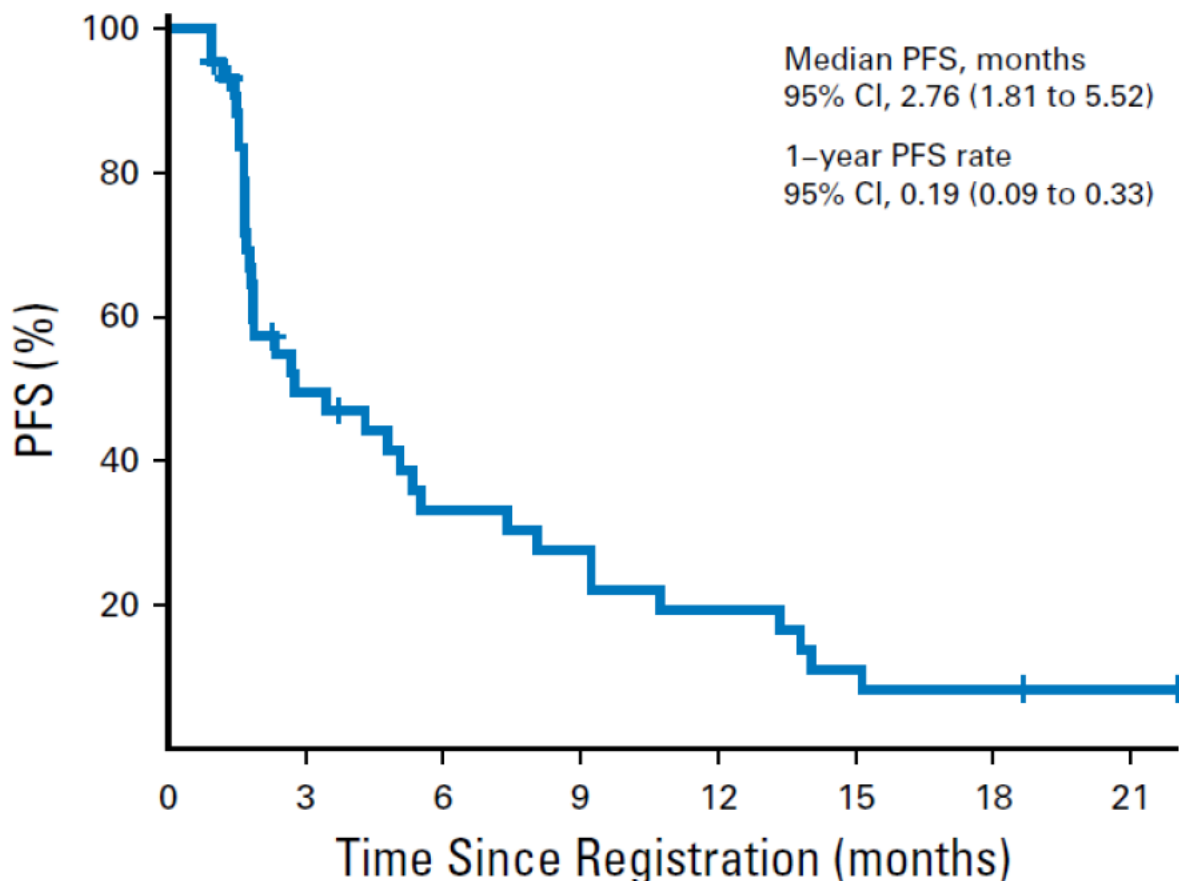
Skróty: PFS - przeżycie bez progresji choroby, NIWO - niwolumab.

Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji choroby (PFS) pacjentów stosujących niwolumab w badaniach Checkmate 141 oraz Ma 2018.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera – przeżycie bez progresji choroby (Checkmate 141)



Rysunek 4. Krzywa Kaplana - Meiera – przeżycie bez progresji choroby (Ma 2018)

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 12. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Ocena na podstawie zmian mierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów częściowej odpowiedzi lub progresji choroby
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Ocena na podstawie zmian niemierzalnych	
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
Progresja choroby (PD)	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
Nie całkowita odpowiedź i nie progresja (n-CR n-PD)	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

Tabela 13. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
Całkowita odpowiedź (CR)	CR	CR	Nie
Częściowa odpowiedź (PR)	CR lub PR	n-CR n-PD	Nie
	PR	n-PD	Nie
Stabilizacja choroby (SD)	SD	n-PD	Nie
Progresja choroby (PD)	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak

Skróty: całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)

Wśród pacjentów z NPGS 13% leczonych niwolumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie w 51-miesięcznej obserwacji, natomiast odsetek ten u pacjentów z NPC był wyższy i wyniósł 20,5% (w 21 mies. okresie obserwacji). Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w poszczególnych populacjach (NPGS, NPC) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy*	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)
Odpowiedź obiektywna**	NIWO	Checkmate 141	51	32/240 (13)
		Ma 2018	21	9/44 (20,5)
Odpowiedź całkowita		Checkmate 141	51	6/240 (3)
		Ma 2018	21	1/44 (2,3)
Odpowiedź częściowa		Checkmate 141	51	26/240 (11)
		Ma 2018	21	8/44 (18,2)
Stabilna choroba		Checkmate 141	51	55/240 (23)
		Ma 2018	21	15/44 (34,1)
Progresja choroby		Checkmate 141	51	100/240 (42)
		Ma 2018	21	18/44 (40,9)

Skróty: PR - częściowa odpowiedź na leczenie, CR - całkowita odpowiedź na leczenie, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

** odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie niwolumabem u pacjentów z NPGS wyniosła 9,7 miesiąca, natomiast u pacjentów z NPC - 9,3 miesiąca.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – czas trwania odpowiedzi na leczenie (Ma 2018)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	mediana [95% CI] (mies.)
DR	NIWO	Checkmate 141	51	9,7 [2,8 - 20,3]
		Ma 2018	21	9,3 [3,6 - 13,1]

Skróty: DR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej daty wystąpienia całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) na leczenie do udokumentowanej progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu)

6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Jako technologię alternatywną do ocenianej, analitycy Agencji uwzględnili najlepsze leczenie wspomagające (BSC) co zostało uzasadnione w rozdziale 11. W ramach oceny skuteczności klinicznej technologii alternatywnej przedstawiono wyniki z dwóch badań: Machiels 2011 oraz Zheng 2016.

Badanie Machiels 2011 to randomizowane badanie typu open-label porównujące skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Badanie Zheng 2016 to retrospektywnie zebrane dane dotyczące przeżycia pacjentów z rakiem jamy nosowo-gardłowej, którzy w II linii leczenia byli poddani chemioterapii, radiochemioterapii lub najlepszemu leczeniu wspomagającemu. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki ramion BSC z obu badań.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), natomiast wśród 64 pacjentów leczonych BSC w badaniu Zheng 2016 mediana przeżycia całkowitego, w 18-miesięcznym okresie obserwacji, wyniosła 5 miesięcy (95% CI: 1 - 27 mies.), a odsetek 2-letnich przeżyć wyniósł 1,6%. W badaniu Machiels 2011 mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.), natomiast w badaniu Zheng 2016 nie oceniano przeżycia bez progresji choroby.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych BSC w badaniu Michels 2011 były: anemia, gorączka, utrata wagi, ból głowy, hipomagnezemia, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, zapalenie oskrzeli i zapalenie błony śluzowej. W badaniu retrospektywnym Zheng 2016 nie raportowano informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa pacjentów.

Podczas analizowania ww. wyników należy wziąć pod uwagę, pewne ograniczenia dotyczące samych badań oraz populacji biorącej w nich udział:

- pacjenci w randomizowanym badaniu Machiels 2011 nie byli poddani zaślepieniu, co mogło mieć wpływ na wyniki raportowane w badaniu;
- 72% pacjentów ramienia BSC z badania Machiels 2011 otrzymywało metotreksat ponieważ został on dla nich zakwalifikowany jako najlepsze leczenie wspomagające. Metotreksat jest refundowany w Polsce w leczeniu NPGS, zatem nie może być uznany jako komparator (BSC) na potrzeby niniejszej analizy;
- badanie Zheng 2016 było badaniem retrospektywnym, zaliczanym do dowodów niższej jakości, co obniża wiarygodność przedstawionych w nim wyników;
- u wszystkich pacjentów z badania Zheng 2016 rak jamy nosowo-gardłowej był typu III wg klasyfikacji WHO (niekeratynizujący, niezróżnicowany). Raki tego typu rzadziej spotyka się w populacji europejskiej, której dotyczy oceniane zlecenie;
- w badaniu Zheng 2016 15% pacjentów nie było wcześniej poddanych chemioterapii (byli leczeni radioterapią w I linii), podczas gdy oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem gardła, gardła dolnego i nosogardła, u których zostały wyczerpane dostępne opcje leczenia. W polskich warunkach zlecenie dotyczy z założenia pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, aczkolwiek może dotyczyć również pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania chemioterapii (co wynika z opisu przypadku pacjenta załączonego do zlecenia MZ nr PLD.46434.2916.2018.1.SK);
- w badaniu Zheng 2016 nie podano informacji czym leczono pacjentów w ramieniu BSC, zatem nie można stwierdzić czy leczenie to jest zgodne z przyjętym jako komparator w niniejszej analizie;
- brak szczegółowych informacji nt. charakterystyki populacji w badaniu Zheng 2016 nie pozwala na porównanie w zakresie jej heterogeniczności (np. występowania ekspresji przeciwciała PD-L1, wirusa EBV czy pochodzenia pacjentów) w stosunku do pozostałych badań włączonych do analizy.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Zgony

W badaniu Ma 2018 nie podano liczby zgonów związanych z leczeniem. W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (Checkmate 141)

Punkt końcowy	Interwencja	Czas obserwacji [mies.]	n/N (%)
Zgony	NIWO	51	183/236 (78)
Zgony z powodu toksyczności leku			2/236 (1)

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Checkmate 141 zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 48% pacjentów, w tym u 16% zdarzenia te doprowadziły do zakończenia leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 34% pacjentów. Szczegółowe zestawienie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem (Checkmate 141)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	3-4	113/236 (48)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3-4	80/236 (34)
	5	40/236 (17)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia	3-4	37/236 (16)
	5	14/236 (6)

W badaniu Ma 2018 zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które były związane z leczeniem niwolumabem wystąpiły u 10 (22,2%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, podwyższony poziom AspAT, AlAT i amylazy oraz niedoczynność tarczycy. Szczegółowe zestawienie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (Ma 2018)

Zdarzenie niepożądane	1. i 2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia	łącznie
Zmęczenie	9	1	0	0	10
Biegunka	3	1	0	0	4
Podwyższony poziom ALT	2	0	2	0	4
Podwyższony poziom AST	3	1	0	0	4
Niedoczynność tarczycy	3	0	0	0	3
Podwyższony poziom amylazy	3	0	0	0	3
Wymioty	2	0	0	0	2
Zapalenie płuc	1	0	1	0	2
Zmniejszona liczba limfocytów	1	1	0	0	2
Utrata wagi	2	0	0	0	2
Bóle mięśniowe	2	0	0	0	2
Posocznica	0	0	0	1	1

Zdarzenie niepożądane	1. i 2. stopnia	3. stopnia	4. stopnia	5. stopnia	łącznie
Zmniejszona liczba neutrofilów	0	1	0	0	1
Obniżona liczba białych krwinek	0	1	0	0	1
Hiponatremia	0	1	0	0	1
Wysypka, trądzik	1	0	0	0	1
Hipopigmentacja skóry	1	0	0	0	1
Wysypka krostkowa	1	0	0	0	1
Zapalenie okrężnicy	0	1	0	0	0

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, reakcje związane z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy, niedoczynność i nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, neuropatia obwodowa, ból i zawroty głowy, nadciśnienie, zapalenie płuc, duszność, kaszel, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach, bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, gorączka, obrzęk (w tym obwodowy), zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia oraz zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo

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 w układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 3. i 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),

- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., niedoczynności przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4.,
- innych działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3. i 2., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

Należy wstrzymać podawanie dawek leków do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 2.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 2.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, niedoczynności przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzycy stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Opdivo (niwolumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej:

Tabela 19. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6767
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4173
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3505
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3433
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2686
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2113
Badania	2061
Zakażenia i zarażenia	1953
Zaburzenia układu nerwowego	1936
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1730
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1611
Zaburzenia endokrynologiczne	1535
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1199
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1042
Zaburzenia serca	901
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	856
Zaburzenia naczyń	652
Zaburzenia psychiczne	525
Choroby oczu	468
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	445
Zaburzenia układu immunologicznego	283

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ucha i błędnika	103
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	78
Funkcjonowanie społeczne	36
Kwestie związane z produktem	18
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	11

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 29.06.2018

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Opdivo na stronach URPL.

EMA

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.

23 kwietnia 2018 roku EMA zmieniła dawkowanie produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu na 240 mg co 2 tygodnie w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego.

FDA

6 marca 2018 roku FDA zaaprobowало nowe dawkowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie niwolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Na terenie UE w leczeniu NPGS obowiązuje wariant dawkowania w dawce 240 mg co 2 tygodnie.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, jest zatem szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Należy jednak wziąć pod uwagę, że ocena została podjęta na podstawie badania Checkmate 141, z którego wyłączano pacjentów z rakiem umiejscowionym w nosowej części gardła, dlatego nie można uznać, że pozytywna ocena stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo dokonana przez EMA dotyczy całego wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, ██████████, rak jamy nosowo-gardłowej, ze względu na różną etiologię i charakterystykę patomorfologiczną, ma bardziej agresywny przebieg w porównaniu do innych raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi, podczas gdy immunoterapia jest metodą leczenia, która wymaga czasu na osiągnięcie oczekiwanych rezultatów. ██████████ zwrócił jednocześnie uwagę, że w przypadku wyczerpania możliwości leczenia chemioterapią, niwolumab, jako zupełnie inna metoda leczenia, nadal może okazać się efektywny u takich chorych. W opinii profesora odsetek odpowiedzi na leczenie niwolumabem powinien wynosić około 13%, podczas gdy możliwość samostnej regresji choroby w przypadku stosowania BSC praktycznie nie istnieje. Również dr B. Jagielska, konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, zwróciła uwagę, że analiza ryzyka do korzyści w przypadku leczenia niwolumabem, jest akceptowalna.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z ustawową definicją ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny, jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. Ze względu na fakt, iż aktualnie dostępne technologie w analizowanym wskazaniu rekomendowane przez wytyczne kliniczne są refundowane w Polsce, alternatywną technologią pozostaje terapia paliatywna. Obejmuje ona leczenie przeciwbólowe i przeciwdepresyjne, które najczęściej stosuje się również przy immunoterapii w zaawansowanym raku narządów głowy i szyi, w związku z czym zrezygnowano z przedstawiania jej kosztów.

Dane o kosztach wnioskowanej terapii lekiem Opdivo przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z wniosku otrzymanego z MZ. Koszt terapii, w zależności od umiejscowienia guza, obejmuje podanie 12, 18 lub 21 fiolek leku. We wniosku nie wskazano uzasadnienia ceny. Należy jednak zwrócić uwagę, iż cena podana we wniosku [REDACTED]

Tabela 20. Dane kosztowe terapii lekiem Opdivo na podstawie zlecenia MZ i na podstawie komunikatu DGL

Dane kosztowe	Koszt wg ceny Opdivo z wniosku MZ [PLN]	Koszt wg ceny Opdivo z komunikatu DGL [PLN]
Koszt 1 opakowania leku (CHB)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt wnioskowanych terapii brutto (3 cykle)*	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: CHB - cena hurtowa brutto

* łączny koszt dla 3 pacjentów wymienionych we wniosku MZ

Łączny koszt wnioskowanych terapii dla 3 pacjentów wyniesie około [REDACTED] przy uwzględnieniu ceny z wniosku MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny z RSS wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około [REDACTED].

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

W opinii [REDAKTOWANE], ankietowanego przez Agencję, terapią Opdivo w ocenianych wskazaniach byłoby objętych od kilku do kilkunastu pacjentów rocznie. Populacja oszacowana przez dr B. Jagielską (500 pacjentów) wydaje się być zbyt duża, biorąc pod uwagę, iż w analizie weryfikacyjnej (AWA Opdivo), której wnioskowane wskazanie obejmowało wszystkie płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi, przyjęto roczną populację docelową [REDAKTOWANE] pacjentów. Z tego powodu w analizie podstawowej przyjęto, że populacja docelowa wynosi 10 osób, a dodatkowo oszacowano wariant maksymalny przy założeniu populacji docelowej w wysokości 255 osób (średnia z oszacowań obojga ekspertów).

Koszt rocznej terapii niwolumabem obliczono na podstawie ceny podanej we wniosku MZ. Ponieważ aktualne dawkowanie Opdivo wg ChPL różni się od przyjętego we wniosku (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), w AWB przedstawiono również oszacowanie przy założeniu nowego dawkowania (240 mg co 2 tygodnie). Średnią wagę pacjentów (75,56 kg) oszacowano na podstawie zapotrzebowania przedstawionego we wniosku MZ.

Przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wyniesie około [REDAKTOWANE] w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około [REDAKTOWANE] w przypadku nowego, niezależnego od masy ciała dawkowania.

Maksymalny roczny koszt dla płatnika publicznego przy założeniu dawkowania zależnego od masy ciała i średniej masy ciała pacjentów wynoszącej 75,56 kg, wyniesie [REDAKTOWANE] zł rocznie.

Tabela 21. Wpływ na budżet płatnika terapii lekiem Opdivo – wariant podstawowy

Koszty leku Opdivo	Dawkowanie	
	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie	240 mg co 2 tygodnie
CHB 1 fiolki leku* [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba pacjentów	10	
Koszt rocznej terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt rocznej terapii populacji docelowej [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Skróty: CHB - cena hurtowa brutto

*zgodnie ze zleceniem MZ

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.06.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 polskie rekomendacje oraz 5 zagranicznych. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że u większości chorych jedyną metodę leczenia NPGS stanowi chemioterapia i radioterapia, na które szczególnie wrażliwe są raki nosowej części gardła. Również w wytycznych zagranicznych podstawową rekomendowaną terapią jest z radioterapia, którą przy bardziej zaawansowanych stadiach raka jamy nosowo-gardłowej (III i IV) rekomenduje się stosować w połączeniu z chemioterapią.

Żadne z wytycznych nie rekomendują konkretnego schematu leczenia poza I linią. Niwolumab jak i pembrolizumab rekomendowane są w II linii leczenia NPGS (kody ICD-10: C12.0 i C.14.0), natomiast większość autorów wytycznych zwraca uwagę, że nie ma jeszcze dowodów na korzystne działanie immunoterapii w raku jamy nosowo-gardłowej (C11.8). Jedynie najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN 2018 dopuszczają stosowanie pembrolizumabu w subpopulacji pacjentów z pozytywną ekspresją PD-L1 w nawracającym lub przerzutowym NPC. Nie wydano takiej rekomendacji dla niwolumabu, należy jednak zauważyć, że w wytycznych nie uwzględniono wyników badania Ma 2018 (opisanego w rozdziale 6 raportu). Jako rekomendowany wymieniany jest także afatynib, jednak podobnie jak pembrolizumab, nie jest on zarejestrowany w UE w ocenianym wskazaniu. Z tego powodu, a także z powodu wysokiej ceny, która uniemożliwiłaby samodzielny zakup przez pacjenta, pembrolizumab i afatynib nie stanowią komparatorów dla niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii w II linii zaawansowanego, przerzutowego lub nawracającego raka narządów głowy i szyi są: cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z 5-fluorouracylem lub cetuksymabem, natomiast w przypadku raka jamy nosowo-gardłowej jest to: cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z gemcytabiną, taksanami (docetakselem, paklitakselem) lub cetuksymabem. W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel i docetaksel (w terapii skojarzonej z cisplatyną i 5-FU). Dodatkowo gemcytabina refundowana jest tylko w leczeniu raka nosowej części gardła (ICD-10: C11.8), natomiast cetuksymab tylko w I linii leczenia raka gardła dolnego (C12.0).

Wytyczne ASCO 2017 zwracają uwagę, że pierwsze obiecujące rezultaty przynoszą badania dotyczące terapii skojarzonych immunoterapeutyków (np. pembrolizumab z epakadostatem), ale potrzebne są jeszcze dalsze badania aby ocenić ich skuteczność.

Odnalezione wytyczne kliniczne opisano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2013 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Rekomendacje dotyczą nowotworów narządów głowy i szyi. <ul style="list-style-type: none"> • Zwrócono uwagę, że przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem i niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia (CH) lub radioterapia (RT), na które szczególnie wrażliwe są raki nosowej części gardła.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazano, że w monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksany (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. Schematy CH z cisplatyną są wysoce toksyczne, w związku z czym mogą być one stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. CH z zastosowaniem cisplatyny zaleca się również u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CH, a terapię z wyboru jest leczenie objawowe. <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2018 (USA) Konflikt interesów: 11 z 27 osób zaangażowanych w tworzenie wytycznych zgłosiło konflikty interesów. Tworzenie wytycznych było wspierane przez granty edukacyjne od firm Astellas, AstraZeneca, Celldex Therapeutics, Clovis Oncology, Genomic Health, Inc., Kyowa Hakko Kirin, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceuticals Corporation, NOVOCURE i Merck Co., Inc</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi. Tam gdzie nie podano inaczej siłę rekomendacji określono na 2A. W terapii raka nierzekowego oraz nawrotów i przerzutów zaleca się:</p> <p><u>leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna lub karboplatyna + 5-fluorouracyl (5-FU) + cetuksymab [1] (oprócz raka nosogardła) cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel cisplatyna + cetuksymab (oprócz raka nosogardła) cisplatyna + 5-FU cisplatyna lub karboplatyna + docetaksel lub paklitaksel + cetuksymab (oprócz raka nosogardła) karboplatyna + cetuksymab (rak nosogardła) cisplatyna + gemcytabiną [1] (rak nosogardła) <p><u>monoterapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cisplatyna karboplatyna paklitaksel docetaksel 5-FU metotreksat cetuksymab (nie w raku nosogardła) gemcytabina kapecytabina afatynib (w nowotworach nie obejmujących nosogardła, jeśli progresja nastąpiła po lub w trakcie CH zawierającej platynę) [2B] niwolumab (w nowotworach nie obejmujących nosogardła, jeśli progresja nastąpiła po lub w trakcie CH zawierającej platynę) [1] pembrolizumab [2B], (również w nawracających lub przerzutowych wcześniej leczonych rakach nosogardła dla populacji PD-L1 pozytywnej) <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p>1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</i> 2 A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)</i> 2 B – <i>konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów górnych dróg oddechowych. W przypadku płaskonabłonkowego raka gardła w początkowym stadium rekomendowana jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. W przypadku zaawansowanego stadium (stopnia III lub wyższym) rekomendowana jest radioterapia w połączeniu (lub bez) z chemioterapią. Chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową można rozważyć u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem nosogardła (stadium II lub wyższe). <i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (NPGS). Standardem leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (NPGS) jest resekcja guza połączona z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W przypadku raka nieoperacyjnego zalecana jest radioterapia w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub cetuksymbie. Dodanie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
brak konfliktu interesów	<p>immunoterapii (niedawna rejestracja w leczeniu raka głowy i szyi niwolumabu i pembrolizumabu) może poprawić koncepcje leczenia multimodalnego w miejscowo zaawansowanym NPGS.</p> <p>Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że zastosowanie afatynibu czy bevacizumabu nie przyniosły poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i nie będą one rekomendowane jako terapie u pacjentów z NPGS.</p> <p>Pierwsze interesujące efekty zaobserwowano w przypadku terapii łączonej pembrolizumabu z epakadostatem. ale potrzebne są dłuższe badania randomizowane w celu końcowej oceny.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje w terapii pacjentów z nowotworem jamy nosowo-gardłowej (NPC).</p> <p><u>Stadium I lub II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia (RT) [IA]. • Ewentualne włączenie chemioterapii (CH) zalecana jest w oparciu o czynnik ryzyka, takie jak znaczna choroba węzłowa, powiększenie guza i wynik testu na EBV [IIB], <p><u>Stadium III i IVA/B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się radioterapię łączoną z chemioterapią, aczkolwiek przerzuty odległe mogą być głównym źródłem niepowodzenia leczenia. • Dodatkowe cykle chemioterapii (indukcyjnej lub adjuwantowej) mogą poprawić wyniki leczenia (wysoka toksyczność jest zwykle powodem małej liczby pacjentów, którzy mogą być poddani dodatkowemu leczeniu). <p><u>Stadium IVC (przerzutowy/nawrotowy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nawrotu miejscowego zespół lekarzy powinien ocenić możliwość leczenia operacyjnego lub ponowne napromienianie połączone (lub nie) z CH [IIB]. Im dłuższy był okres remisji tym lepsze uzyskuje się efekty. • Jeśli leczenie operacyjne nie jest możliwe, terapią z wyboru jest paliatywna chemioterapia. Przeprowadzone do tej pory badania testowały różne substancje wymienione poniżej. Obecnie zalecanym schematem jest pochodna platyny w połączeniu z gemcytabiną [IA]. <ul style="list-style-type: none"> ○ pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), ○ fluoropiramidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina), ○ taksany (paklitaksel, docetaksel), ○ gemcytabina, ○ irynotekan, ○ antybiotyki antracyklinowe, ○ winorelbina. <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>A – dobrej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania B – umiarkowanej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania C – słabej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania D – umiarkowanej jakości dowody przeciw zaleceniu stosowania E – dobrej jakości dowody przeciw zaleceniu stosowania</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – dowody z ≥ 1 prawidłowym badaniem RCT II – dowody z ≥ 1 prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno kontrolnych (najlepiej przeprowadzone w >1 ośrodku), opisy serii przypadków lub wyniki niekontrolowanych badań III – opinie ekspertów w oparciu o ich doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty z konsensusów eksperckich</p>
<p>UKNMG 2016 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów jamy nosowo-gardłowej (NPC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia jest podstawą radykalnego leczenia NPC, • Udowodniono wyższą skuteczność terapii łączonej radioterapii (RT) z chemioterapią (CH) w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do monoterapii RT w zaawansowanych stadiach (III i IV) NPC. • CH powinno się stosować tylko u pacjentów w stanie fizycznym pozwalającym na jej zastosowanie, u których potencjalne korzyści przewyższają ryzyko powikłań po CH. • Korzyść ze stosowania chemioterapii adjuwantowej i neoadjuwantowej jest jeszcze nieudowodniona, ale w pojedynczych przypadkach zalecana jest kombinacja radioterapii i chemioterapii opartej na cisplatynie + 5-FU. • Chemioterapia oparta na pochodnych platyny jest efektywna w przerzutowym i nawracającym raku jamy nosowo-gardłowej (RM-NPC). • Użyteczność immunoterapii w NPC pozostaje nieudowodniona.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i>

Skróty: NPGS - nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi, CH - chemioterapia, RT - radioterapia, 5-FU - 5-fluorouracyl, WHO - światowa organizacja zdrowia, RCT - randomizowane badanie kliniczne, ECOG - skala oceny pacjentów onkologicznych, EBV - wirus Epsteina-Barr, NPC - rak jamy nosowo-gardłowej, RM-NPC - nawracający/przerzutowy rak jamy nosowo-gardłowej

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Ferris 2018	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression
Ferris 2016	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N. Engl. J. Med. 375(19):1856–1867
Zheng 2016	Wei Zheng, Jingfeng Zong, Chaobin Huang, Juhui Chen, Junxin Wu, Chuanben Chen, Shaojun Lin, Jianji Pan. Multimodality Treatment May Improve the Survival Rate of Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma with Good Performance Status. PLOS ONE, DOI:10.1371/journal.pone.0146771 January 12, 2016
Ma 2018	Brigette B.Y. Ma, Wan-Teck Lim, Boon-Cher Goh, Edwin P. Hui, Kwok-Wai Lo, Adam Pettinger, Nathan R. Foster, Jonathan W. Riess, Mark Agulnik, Alex Y.C. Chang, Akhil Chopra, Julie A. Kish, Christine H. Chung, Douglas R. Adkins, Kevin J. Cullen, Barbara J. Gittlitz, Dean W. Lim, Ka-Fai To, K.C. Allen Chan, Y.M. Dennis Lo, Ann D. King, Charles Erlichman, Jun Yin, Brian A. Costello, and Anthony T.C. Chan. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). 2018 by American Society of Clinical Oncology
Machiels 2011	Jean-Pascal Machiels, Somasundaram Subramanian, Agnes Ruzsa, Gabor Repassy, Igor Lifi renko, Annika Flygare, Per Sørensen, Tina Nielsen, Steen Lisby, Paul M J Clement. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Published Online March 7, 2011
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2017	Update on squamous cell carcinoma of the head and neck ASCO annual meeting 2017
NCCN 2018	NCCN Guidelines Insights Head and Neck Cancers, Version 1.2018
NICE 2018	Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over. NICE guideline Published: 10 February 2016. Updated June 2018.
PTOK 2013	Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. 2013
SEOM 2017	M. Pastor ¹ , A. Lopez Pousa, E. del Barco, P. Perez Segura, B. Gonzalez Astorga, B. Castelo, T. Bonfill, J. Martinez Trufero, J. Jose Grau, R. Mesia. SEOM clinical guideline in nasopharynx cancer (2017).
UKNMG 2016	R SIMO, M ROBINSON, M LEI, A SIBTAIN, S HICKEY. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. 2016
Pozostałe publikacje	
AWA Opdivo 2018	AOTMiT.OT.4331.6.2018, Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. AOTMiT 2018
EPAR Opdivo	Assessment report Invented name: OPDIVO. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0017
Kiwerska 2012	Katarzyna KIWERSKA, Daniela MIELCAREK-KUCHTA, Małgorzata JARMUŻ-SZYMCZAK, Krzysztof SZYFTER. Infekcja HPV jako alternatywna wobec palenia tytoniu droga rozwoju nowotworów głowy i szyi – jakie ma znaczenie dla pacjenta? Przegląd Lekarski 2012 / 69 / 10.
Peterson 2012	Brandon R. Peterson • Brenda L. Nelson. Nonkeratinizing Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma. Head and Neck Pathol (2013) 7:73–75
Stevens 2017	R. Stevens MD, Ch. Rassekh, MD. Nasopharyngeal Carcinoma. 2017.
Wang 2016	Hai-Yun Wang. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. Wang et al. Chin J Cancer (2016) 35:41
WHO Nasopharyngeal Carcinoma	NASOPHARYNGEAL CARCINOMA. Union for International Cancer Control 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 26.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or squamous or squamous-cell or "squamous cell" or metastatic or recurrent	5 244 328
2	Search pharynx or pharyngeal or throat or trachea or oropharynx or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal	183 966
3	Search (((tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or squamous or squamous-cell or "squamous cell" or metastatic or recurrent)) AND (pharynx or pharyngeal or throat or trachea or oropharynx or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal))	70 474
4	Search Nivolumab or MDX-1106 or "MDX 1106" or MDX1106 or ONO-4538 or "ONO 4538OR ONO4538" or BMS-936558 or "BMS 936558" or BMS936558 or Opdivo or "anti PD-1"	27 684
5	Search (((((tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or squamous or squamous-cell or "squamous cell" or metastatic or recurrent)) AND (pharynx or pharyngeal or throat or trachea or oropharynx or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal))) AND (Nivolumab or MDX-1106 or "MDX 1106" or MDX1106 or ONO-4538 or "ONO 4538OR ONO4538" or BMS-936558 or "BMS 936558" or BMS936558 or Opdivo or "anti PD-1"))	92

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 26.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or squamous or squamous-cell or "squamous cell" or metastatic or recurrent).ab,ti,tw.	3 180 271
2	(pharynx or pharyngeal or throat or trachea or oropharynx or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal).ab,ti,tw.	126 280
3	1 and 2	170 600
4	(Nivolumab or MDX-1106 or "MDX 1106" or MDX1106 or ONO-4538 or "ONO 4538OR ONO4538" or BMS-936558 or "BMS 936558" or BMS936558 or Opdivo or "anti PD-1").ab,ti,tw.	7 790
5	exp nivolumab/	7 657
6	4 or 5	10 690
7	3 and 6	60

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 26.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	tumor or cancer or neoplasm or carcinoma or malignancy or squamous or squamous-cell or "squamous cell" or metastatic or recurrent	186 663
#2	pharynx or pharyngeal or throat or trachea or oropharynx or oropharyngeal or nasopharynx or nasopharyngeal	12 386
#3	#1 and #2	3 745
#4	Nivolumab or MDX-1106 or "MDX 1106" or MDX1106 or ONO-4538 or "ONO 4538OR ONO4538" or BMS-936558 or "BMS 936558" or BMS936558 or Opdivo or "anti PD-1"	1 034
#5	#3 and #4	9

13.2. Diagram selekcji badań

