



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

**Opdivo (niwolumab)**

**we wskazaniu:**

rozsiały rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej  
i węzłów chłonnych szyi

(ICD-10: C02.8)

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

Nr: OT.422.30.2018

Data ukończenia: 21 sierpnia 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. 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 2018, poz.1330 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 z późn. zm.).

**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 2018, poz.1330 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

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>ChPL</b>                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>EMA</b>                    | ang. <i>European Medicines Agency</i>   |
| <b>FDA</b>                    | ang. <i>Food and Drug Administration</i>  |
| <b>ICD-10</b>                 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| <b>KCP</b>                    | Klasyczna chemioterapia paliatywna  |
| <b>Komparator</b>             | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>KRN</b>                    | Krajowy Rejestr Nowotworów  |
| <b>KW</b>                     | Konsultant Wojewódzki   |
| <b>Lek</b>                    | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)   |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>Obwieszczenie MZ</b>       | Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych                 |
| <b>Technologia</b>            | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)  |
| <b>URPL</b>                   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)                      |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.   |

## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| Wykaz wybranych skrótów .....  | 3  |
| Spis treści .....  | 4  |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu .....  | 5  |
| 2. Podsumowanie .....  | 6  |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia .....   | 8  |
| 4. Problem decyzyjny .....   | 9  |
| 4.1. Problem zdrowotny.....  | 9  |
| 4.2. Technologia wnioskowana .....   | 11 |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....  | 11 |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....  | 12 |
| 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....                                    | 12 |
| 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....  | 16 |
| 6.1. Opis metodyki.....  | 16 |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....  | 16 |
| 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....   | 17 |
| 7. Bezpieczeństwo stosowania .....   | 18 |
| 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....   | 19 |
| 9. Konkurencyjność cenowa .....  | 21 |
| 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców..... | 22 |
| 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....     | 23 |
| 12. Piśmiennictwo .....  | 28 |
| 13. Załączniki.....  | 29 |
| 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....  | 29 |
| 13.2. Diagramy selekcji badań .....  | 30 |

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

30.07.2018 r., PLD.46434.3690.2018.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg
  - Wnioskowane wskazanie:  
rozsiały rak języka (ICD10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach 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 cyklach 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:

- koszt jednej fiołki: ██████████
  - koszt wnioskowanej terapii: ██████████ (3 cykle leczenia)
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Opdivo (*niwolumab*) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg,

we wskazaniu rozsiały rak języka (ICD10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2018 r., znak PLD.46434.3690.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.07.2018 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (*niwolumab*), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg we wskazaniu rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8), przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### Problem zdrowotny

Ogromna większość guzów złośliwych jamy ustnej, wargi, języka i części ustnej gardła to raki płaskonabłonkowe rogowaciejące. Rak nierogowaciejący, anaplastyczny oraz rak gruczołowo-torbielowaty występują rzadko. Stanowią one około 5% wszystkich guzów złośliwych. Guzy wywodzące się z tkanki łącznej rzadko wyrastają w jamie ustnej i na języku – mogą to być mięsak wrzecionowatokomórkowy, śluzakomięsak, chłoniak złośliwy, choroba Hodgkina, szpiczak, złośliwy guz olbrzymiokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy, śródbłoniak krwionośny oraz czerniak złośliwy.

Wargę dolną i język są miejscem rozwoju około 50% wszystkich raków tej okolicy. Objawy raka jamy ustnej rozwijającego się na dnie lub języku są na początku nieznaczące, co opóźnia rozpoznanie. Objawy późniejsze to owrzodzenie o uniesionych brzegach, krwawienie, narastający ból promieniujący do ucha szyi, zaburzenia mowy i połykania, cuchnienie z ust i ślinotok. Późne objawy obejmują zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i na końcu utratę masy ciała z powodu utrudnionego spożywania pokarmów.

Nowotwory złośliwe języka są rzadkim nowotworem z zachorowania stanowiącymi ok 0,5% u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 kobiet. Zachorowania u mężczyzn są 3 razy częstsze niż u kobiet.

Liczba zgonów z powodu złośliwych nowotworów języka zgłoszonych w 2010 roku wyniosła 432, w tym 347 u mężczyzn i 85 u kobiet (zgony są 10 razy częstsze u mężczyzn). Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet.

[REDAKTOWANE] opisuje: „pacjenci na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, w tym chorzy na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, którzy wyczerпали wszystkie możliwości leczenia mają bardzo złe rokowanie. Szacowany czas ich życia nie przekracza 3 miesięcy (...)”.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie znaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej było przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (*niwolumab*) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ramach programu lekowego „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. Wydano:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. dot. oceny leków w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej,

- pozytywną Rekomendację nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo:

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

### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

Koszt netto 3 cykli terapii jednego pacjenta (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDACTED] (6 fiolek), tj. [REDACTED] za opakowanie 1 fiołka á 100 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dnia 29.06.2018 r.), produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) o mocy 100 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), rak nerki (ICD-10: C64), czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43), oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81). Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu dla niwolumabu wynosi 6 388,86 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 6 708,30 zł.

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej dla niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 3 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić od [REDACTED] do [REDACTED] netto i odpowiednio po doliczeniu 8% VAT [REDACTED] do [REDACTED] brutto.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Eksperti kliniczni nie wskazują alternatywnych technologii medycznych poza tymi, które finansowane są ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, żaden z wymienionych leków nie może być technologią alternatywną.

Leki wskazane przez wytyczne kliniczne postępowania w nowotworach okolic głowy i szyi NCCN 2018, tj. leki zawierające pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) oraz afatynib (produkt leczniczy Giotrif), zalecane są w oparciu o dowodu niższej jakości. Leki te są refundowane w Polsce we wskazaniach innych niż przedmiotowe wskazanie. Wśród zarejestrowanych wskazań ww. produktów leczniczych nie znajduje się rozsiały rak języka. W związku z powyższymi informacjami, w opinii analityków Agencji ww. leki nie są zasadnym komparatorem dla niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30 lipca 2018 r., znak PLD.46434.3690.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 30.07.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 100 mg,

we wskazaniu: rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8), przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

- C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka:
  - C02.0 Powierzchnia grzbietowa języka
  - C02.1 Brzeg języka
  - C02.2 Dolna powierzchnia języka
  - C02.3 Przednie dwie trzecie części języka, część nieokreślona
  - C02.4 Migdałek językowy
  - C02.8 Zmiana przekraczająca granice języka
  - C02.9 Język, nieokreślony

Rak języka należy do grupy nowotworów jamy ustnej i gardła. W celu dokumentacji, wyboru leczenia oraz rokowania stosuje się klasyfikację TNM.

Tabela 1. Klasyfikacja kliniczna TNM raków wargi i jamy ustnej.

|            |  |
|------------|--|
| <b>T1</b>  | ≤ 2 cm   |
| <b>T2</b>  | > 2-4 cm   |
| <b>T3</b>  | > 4 cm   |
| <b>T4a</b> | <i>warga</i> : naciekowa część korową kości, nerw zębodołowy dolny, dno jamy ustnej<br><i>jama ustna</i> : nacieka część korową kości, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, zatokę szczękową, skórę |
| <b>T4b</b> | przestrzeń żwaczy, wyrostek skrzydłowy, podstawa czaszki, tętnica szyjna wewnętrzna  |
| <b>N1</b>  | jednostronny pojedynczy ≤ 3 cm   |
| <b>N2a</b> | jednostronny pojedynczy > 3-6 cm   |
| <b>N2b</b> | jednostronne mnogie ≤ 6 cm   |
| <b>N2c</b> | obustronne, przeciwstronne ≤ 6 cm  |
| <b>N3</b>  | > 6 cm   |
| <b>MX</b>  | nie można określić przerzutów odległych  |
| <b>M0</b>  | brak przerzutów odległych  |
| <b>M1</b>  | obecne przerzuty odległe   |

[Źródło: Behrbohm 2011]

#### Etiologia, patogeneza i obraz choroby

Ogromna większość guzów złośliwych jamy ustnej, wargi, języka i części ustnej gardła to raki płaskonabłonkowe rogowaciejące. Rak nierogowaciejący, anaplastyczny oraz rak gruczolowo-torbielowaty występują rzadko. Stanowią one około 5% wszystkich guzów złośliwych. Guzy wywodzące się z tkanki łącznej rzadko wyrastają w jamie ustnej i na języku – mogą to być mięsak wrzecionowatokomórkowy, śluzakomięsak, chłoniak złośliwy, choroba Hodgkina, szpiczak, złośliwy guz olbrzymiokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy, śródbłonniak krwionośny oraz czerniak złośliwy.

Warga dolna i język są miejscem rozwoju około 50% wszystkich raków tej okolicy. Objawy raka jamy ustnej rozwijającego się na dnie lub języku są na początku nieznaczące, co opóźnia rozpoznanie. Objawy późniejsze to owrzodzenie o uniesionych brzegach, krwawienie, narastający ból promieniujący do ucha szyi, zaburzenia mowy i połykania, cuchnienie z ust i ślinotok. Późne objawy obejmują zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i na końcu utratę masy ciała z powodu utrudnionego spożywania pokarmów.

#### Raki jamy ustnej i trzonu języka

Najczęstszym umiejscowieniem nowotworu na języku jest jego boczny brzeg. Guzy dna jamy ustnej umiejscawiają się wokół ujścia przewodu ślinianki podżuchwowej i występują znacznie rzadziej. Często pierwszym objawem raka dna jamy ustnej zauważanym przez chorego jest niedopasowanie protezy zębowej.

Statystycznie istotnymi czynnikami ryzyka są: palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu, które około 85% pacjentów podało w wywiadzie, tylko 15% nie zgłosiło występowania tych nałogów. Inne czynniki ryzyka to niewłaściwa

higiena zębów i jamy ustnej. Dobrze zróżnicowane raki płaskonabłonkowe stanowią 95% przypadków; 75% raków umiejscowionych jest w rowku między wyrostkiem zębodołowym dolnym a boczną krawędzią języka, tzw. okolicy odpływu z jamy ustnej. Boczna krawędź języka jest okolicą najczęściej objętą procesem nowotworowym (50% chorych) a 90% tych nowotworów cechuje naciekanie z powierzchniowym owrzodzeniem.

### Rak migdałka i nasady języka

Raki tych części ustnej jamy gardła dają objawy wcześniej. Należą do nich narastający silny ból podczas połykania, który początkowo często jest jednostronny, pogrubiały głos i niewyraźna mowa, owrzodzenia migdałka oraz jego powiększenie, chociaż nie jest to objaw podstawowy. Badania palpacyjne wykazuje stwardnienie migdałka lub nasady języka. Obecne są cuchnienie z ust, krwawienie lub plwocina zabarwiona krwią. Język jest unieruchomiony, obserwuje się szczękocisk, pogrubienie szyi i dna jamy ustnej, utratę masy ciała i często charakterystyczną błądź.

W wywiadzie często występują dane na temat nadmiernego spożycia alkoholu i palenia tytoniu. Rak płaskonabłonkowy stanowi 90% przypadków, często jest to rak dobrze zróżnicowany. Przerzuty węzłowe występują u 60% chorych, a u 15% są obustronne; przerzuty odległe występują u 7% chorych, najczęstszą ich lokalizacją są płuca, kości i wątroba.

[Źródło: Behrbohm 2011]

Według opinii eksperta, [REDAKTOR] do objawów i konsekwencji choroby najbardziej dotkliwych dla osoby cierpiącej na rozsiały raka języka należą „ból, kłopoty z przyjmowaniem posiłków, kłopoty z oddychaniem”, natomiast prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki podaje, że jest to „szerokie spektrum objawów zależnych od progresji nowotworu, w tym nasilone dolegliwości bólowe”.

Ekspert kliniczny [REDAKTOR] przedstawia, że „chorzy na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej mają wszystkie objawy charakterystyczne dla zaawansowanego procesu nowotworowego. W szczególności występują u nich problemy z połykaniem, ból, chudnięcie, problemy z mówieniem, krwawienie z jamy ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, infekcje jamy ustnej, problemy ze słuchem, utrata funkcji społecznych, duszność, utrata apetytu oraz inne problemy sensoryczne. Niwolumab może poprawić jakość życia w zakresie większości z tych parametrów”.

### **Epidemiologia**

Nowotwory złośliwe języka są rzadkim nowotworem z zachorowania stanowiącymi ok 0,5% u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 kobiet. Zachorowania u mężczyzn są 3 razy częstsze niż u kobiet.

Liczba zgonów z powodu złośliwych nowotworów języka zgłoszonych w 2010 roku wyniosła 432, w tym 347 u mężczyzn i 85 u kobiet (zgony są 10 razy częstsze u mężczyzn). Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet.

[Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jezyka-c01-02/>]

Ekspert [REDAKTOR] podaje informację, że w Polsce ilość zachorowań rocznie wynosi około 550 osób, a rocznie w powodu raka języka umiera około 330 osób.

[REDAKTOR] opisuje: „w 2010 roku według Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce 600 chorych na raka języka, z czego 432 chorych zmarło z tego powodu. Chorzy na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, którzy wyczerpali możliwości leczenia są zazwyczaj w złym stanie sprawności oraz z dysfunkcją ważnych układów i narządów. Dlatego w większości przypadku w tej grupie chorych niemożliwa będzie kwalifikacja do leczenia niwolumabem (do leczenia mogą być kwalifikowani tylko chorzy w stanie sprawności wg WHO 0-1). Ponadto populacja chorych na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi jest dość liczna, natomiast zawężenie populacji chorych, którzy mogą być leczeni niwolumabem, do chorych z równoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, znacznie ogranicza wskazania do leczenia. Można oszacować, że terapia niwolumabem będzie możliwa u kilku do kilkunastu osób z tej grupy pacjentów rocznie w skali całego kraju”.

Konsultanci Wojewódzcy: w dz. radioterapii onkologicznej, prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki stwierdza, że „jest to przypadek jednostkowy, przerzuty raka jamy ustnej do ściany klatki piersiowej są rzadkie”, w dz. onkologii klinicznej dr n. med. Beata Jagielska szacuje „zachorowalność to ok. 600 przypadków rocznie, we wzmiankowanym wskazaniu to ok. 20-30 przypadków rocznie”.

### **Rokowanie**

#### Raki jamy ustnej i trzonu języka

Wznowy nowotworu obserwuje się w 10-20% guzów T1 i około 40% guzów T2. 5-letni okres przeżycia chorych z guzami T1 obserwuje się w 95% przypadków, a z guzami T2 w 65%, natomiast w przypadkach guzów T3 i T4 zaledwie u 40% chorych. Nowotwory te powinny być leczone chirurgicznie z następową radioterapią pooperacyjną lub z jednoczesną chemioterapią. Chorzy z tymi nowotworami często wymagają opieki pooperacyjnej z powodu wielu towarzyszących problemów, takich jak trudności w mówieniu, żuciu, połykaniu, odżywianie przez zgłębnik oraz trudności z protezą zębową.

### Rak migdałka i nasady języka

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są rozległość guza oraz zajęcie węzłów chłonnych szyi. Radykalne chirurgiczne usunięcie guza z następową radioterapią daje 5-letnie przeżycie u 35-40% chorych. Jeśli obecne są obustronne przerzuty węzłowe na szyi, wskaźnik ten spada do 10%. Dla guzów T1/T2 N0M0 5-letnie przeżycie obserwuje się u 75-80% pacjentów. Jednoczesna chemioradioterapia poprawia rokowanie u chorych z chorobą nieoperacyjną. Nowotwory tej okolicy wywodzące się z tkanki nabłonkowej są zwykle wrażliwe na promieniowanie, podobnie jak guzy z tkanki nabłonkowo-chłonnej i rak niezróżnicowany. Guzów tych nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego.

[Źródło: Behrbohm 2011]

Zgodnie z opinią [redacted] rokowanie we wnioskowanym wskazaniu jest „poważne, większość chorych na raka języka z przerzutami umiera z tego powodu, przeżycie całkowite od stwierdzenia obecności przerzutów wynosi kilka miesięcy”. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki stwierdza, że „rokowanie jest niekorzystne, a mediany czasu przeżycia nie przekraczają 12 miesięcy”. Dr n. med. Beata Jagielska określa rokowanie jako „niekorzystne co do czasu przeżycia i odpowiedzi na standardowe leczenie”.

[redacted] opisuje: „pacjenci na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, w tym chorzy na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, którzy wyczerpali wszystkie możliwości leczenia mają bardzo złe rokowanie. Szacowany czas ich życia nie przekracza 3 miesięcy. Można spodziewać się, że zastosowanie u nich niwolumabu przedłuży czas życia niektórych pacjentów dwu- lub trzykrotnie. Możliwe będą także wielomiesięczne odpowiedzi na leczenie. Ponadto w niektórych przypadkach znacząco poprawi się jakość życia chorych”.

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 100 mg – 1 fiol. po 10 ml (10 mg/ml) – EAN 5909991220518   |
| <b>Kod ATC</b>   | L01XC17   |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | niwolumab   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | rozsziany rak języka (ICD10: C02.8) – przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi  |
| <b>Dawkowanie</b>  | 2 fiolki co 2 tygodnie; 3 mg/kg/cykl  |
| <b>Droga podania</b>   | infuzja dożylna*  |
| <b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>    | 3 cykle   |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | 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 mikrośrodowisku 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. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym. |

\* W zleceniu MZ nie wskazano drogi podania leku, jednakże zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Opdivo, niwolumab podawany jest w infuzji dożylniej.

[Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ]

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|   |  |
|---|--|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r.,<br>Numery pozwoleń dopuszczenia do obrotu: EU/1/15/1014/001, EU/1/15/1014/002, EU/1/15/1014/003)  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Czerniak</u> – w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza</li> <li>▪ <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych</li> <li>▪ <u>Rak nerkowokomórkowy</u> – wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</li> <li>▪ <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina</u> - w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną</li> <li>▪ <u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</u> - w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych</li> <li>▪ <u>Rak urotelialny</u> - wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</li> </ul> |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | Nie  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.<br>Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania.<br>Wymagane działanie z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem.   |

Źródło: ChPL Opdivo

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

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

| Ekspert/uzyskany stan                                     |   | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz.<br>onkologii klinicznej |                     | [REDAKTOWANE]           |                     | Prof. dr hab. n. med.<br>Andrzej Kawecki<br>Konsultant Wojewódzki w dz.<br>radioterapii onkologicznej   |                     | [REDAKTOWANE]           |                     |
|---|---|--|---------------------|-------------------------|---------------------|---|---------------------|-------------------------|---------------------|
|   |   | Stan przed<br>leczeniem  | Stan po<br>leczeniu | Stan przed<br>leczeniem | Stan po<br>leczeniu | Stan przed<br>leczeniem   | Stan po<br>leczeniu | Stan przed<br>leczeniem | Stan po<br>leczeniu |
| <b>Zdolność poruszania się</b>                            | Brak problemów z chodzeniem                                 |  | X                   | X                       | X                   | „Brak możliwości szczegółowego określenia wymienionych parametrów jakości życia. Z badań rejestracyjnych niwolumabu wynika, że w porównaniu do leczenia standardowego ogólna jakość życia ulega poprawie” |                     | X                       |                     |
|   | Jakieś problemy z chodzeniem                                | X  |                     |                         |                     |   | X                   |                         |                     |
|   | Brak możliwości chodzenia                                   |  |                     |                         |                     |   |                     |                         |                     |
| <b>Samoopieka</b>   | Brak problemów z samoopieką                                 |  |                     |                         |                     |   |                     | X                       |                     |
|   | Jakieś problemy z samoopieką                                | X  | X                   | X                       | X                   |   | X                   |                         |                     |
|   | Brak możliwości mycia lub ubierania się                     |  |                     |                         |                     |   |                     |                         |                     |
| <b>Zwykłe czynności</b>                                   | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności            | X  | X                   |                         |                     |   |                     | X                       |                     |
|   | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych |  |                     | X                       | X                   |   | X                   |                         |                     |
|   | Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych    |  |                     |                         |                     |   |                     |                         |                     |
| <b>Ból/dyskomfort</b>                                     | Brak odczuwania bólu i dyskomfortu                          |  | X                   |                         |                     |   |                     | X                       |                     |
|   | Umiarkowany ból lub dyskomfort                              | X  |                     | X                       | X                   | X   |                     |                         |                     |
|   | Krańcowy ból lub dyskomfort                                 |  |                     |                         |                     |   |                     |                         |                     |
| <b>Niepokój/przygnębienie</b>                             | Brak niepokoju i przygnębienia                              |  | X                   |                         |                     |   |                     |                         |                     |
|   | Umiarkowany niepokój i przygnębienie                        | X  |                     | X                       | X                   | X   | X                   |                         |                     |
|   | Krańcowy niepokój lub przygnębienie                         |  |                     |                         |                     |   |                     |                         |                     |
| <b>Użyteczność stanu*</b><br>(zgodnie z formularzem EQ5D) |   | 0,762  | 0,897               | 0,768                   | 0,768               |   | 0,716               | 0,925                   |                     |

\* Użyteczność podano na podstawie publikacji Golicki 2010 w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu Golicki 2010 respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 5. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

| Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | [REDACTED] | Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki<br>Konsultant Wojewódzki w dz. radioterapii onkologicznej | [REDACTED]   |
|--|---|------------|---|--|
| Przedwczesny zgon                                  | X   | X          | X   | X  |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji            | X   |            | X   | X  |
| Niezdolność do pracy                               | X   | X          | X   | X  |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba       | X   | X          | X   | X  |
| Obniżenie jakości życia                            | X   | X          | X   | X  |
| Uzasadnienie                                       | -   | -          | „Skutki niekontrolowanej progresji nowotworu”   | „Chorzy na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej mają wszystkie objawy charakterystyczne dla zaawansowanego procesu nowotworowego. W szczególności występują u nich problemy z połykaniem, ból, chudnięcie, problemy z mówieniem, krwawienie z jamy ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, infekcje jamy ustnej, problemy ze słuchem, utrata funkcji społecznych, duszność, utrata apetytu oraz inne problemy sensoryczne. Niwolumab może poprawić jakość życia w zakresie większości z tych parametrów.” |

Tabela 6. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej           | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej | [REDACTED] | Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki<br>Konsultant Wojewódzki w dz. radioterapii onkologicznej | [REDACTED]  |
|--|---|------------|---|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia            |   |            |   |   |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia           |   |            |   | X   |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi                           | X   | X          | X   | X   |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość |   |            | X   |   |
| Uzasadnienie   | „Powyższe wskazanie obejmuje wskazania rejestracyjne, należy jednak             | -          | „Prawdopodobieństwo wydłużenia czasu przeżycia i poprawa jakości                                | „Terapia niwolumabem może przedłużyć życie niektórym chorym |

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

| Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej                    | [REDACTED] | Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki<br>Konsultant Wojewódzki w dz. radioterapii onkologicznej         | [REDACTED]   |
|--|--|------------|---|--|
|  | uwzględnić stopień sprawności nie mniejszy niż 1 oraz wyczerpanie dotychczasowych metod leczenia.” |            | życia w populacji chorych z nawrotami / przerzutami raka głowy i szyi i opornością na pochodne platyny” | na płaskonabłonkowego raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej oraz poprawić jakość ich życia. Terapia niwolumabem nie doprowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej.” |

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania niwolumabu u pacjentów z rozsiałym rakiem języka (ICD-10: C02.8), z przerzutami do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych dokonano przeszukiwania w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz *The Cochrane Library*. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.08.2018 r. oraz 17.08.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z rozsiałym rakiem języka (ICD10: C02.8) z przerzutami do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi

**Interwencja:** niwolumab

**Komparator:** dowolny

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, pełnotekstowe publikacje

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej było przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ w sprawie wniosku o objęcie refundacją dla produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. Wydano:

- pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. dot. oceny leków w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę, w celu zapewnienia efektywności kosztowej,
- pozytywną Rekomendację nr 56/2018 z dnia 11 czerwca 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

We włączonym wówczas do analizy badaniu klinicznym III fazy (CheckMate 141; numer: NCT02105636, CA209-141) populację stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub rozsiałym nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi w obrębie jamy ustnej, gardła lub krtani, w stopniu zaawansowania 3/4 progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną, jako adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia. W badaniu tym nie określano, jaki odsetek badanej populacji stanowią pacjenci z rozsiałym rakiem języka (najważniejsze wyniki tego badania w skrócie przedstawiono niżej, w rozdziale 6.3.). W takiej sytuacji wnioskowanie na temat skuteczności leczenia we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia jest ograniczone.

[Źródła: AOTMiT OT.4331.6.2018, Ferris 2016]

Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem objęta refundacją w ramach programów lekowych jest terapia niwolumabem (Opdivo) w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34), od 01.05.2018 r. wg załącznika B.6 do obwieszczenia,
- raka nerki (ICD-10: C64), od 01.05.2018 r. wg załącznika B.10 do obwieszczenia,
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43), 01.07.2018 r. wg załącznika B.59 do obwieszczenia,
- odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10: C81), od 01.05.2018 r. wg załącznika B.100 do obwieszczenia.



Refundowane są produkty lecznicze Opdivo (niwolumab) w postaci koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, w opakowaniach 1 fiołka 4 ml oraz 1 fiołka 10 ml.

[Źródła: Obwieszczenie MZ]

### 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Na podstawie badania III fazy CheckMate 141 analizowanego w raporcie AOTMiT OT.4331.6.2018. Porównywano w nim skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) obejmująca docetaksel, metotreksat i cetuksymab. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono w okresie obserwacji ok. 18 miesięcy i także w okresie ok. 28 miesięcy, jeśli były dostępne dane.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że niwolumab istotnie statystycznie dominował nad KCP w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatkowo w grupie niwolumabu ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż w KCP, nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w zakresie przeżycia bez progresji choroby.

Analiza jakości życia wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami jedynie w kilku domenach. W grupie niwolumab w ciągu 21 tygodniowej obserwacji istotną klinicznie poprawę odnotowano jedynie w zakresie stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie niwolumabu obserwowano mniej istotnych klinicznie pogorszeń niż w grupie KCP. W 21 tygodniu odnotowano istotną statystycznie przewagę niwolumabu nad KCP w zakresie funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz zapaść, a także w domenach oceniających ból, zaburzenia sensoryczne i problemy w kontaktach towarzyskich. Z kolei w domenach oceniających trudności z otwarciem ust oraz suchością w jamie ustnej w grupie niwolumabu wyniki były istotnie statystycznie gorsze niż w KCP.

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018, Ferris 2016]

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

**Tabela 7. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych**

| Ekspert  | Opinia  |
|--|---|
| [REDAKTOWANE]  | „Badanie CA209141(*) wykazało wydłużenie przeżyć całkowitych chorych na zaawansowanego raka regionu głowy i szyi (mediana OS 7.7 miesięcy vs 5 miesięcy, p=0.0048) z dobrą tolerancją leczenia (Oral Oncol 2018 Jun;81:45-51; Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1104-1115).”   |
| Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki<br>Konsultant Wojewódzki w dz.<br>radioterapii onkologicznej | „W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że w przypadku oporności na pochodne platyny zastosowanie niwolumabu w porównaniu do standardowego leczenia skutkuje wydłużeniem czasu przeżycia oraz poprawą jakości życia. W takich sytuacjach niwolumab posiada wskazania rejestracyjne FDA oraz EMA i powinien być stosowany jako leczenie standardowe. W przypadku leczenia I linii nie ma w chwili obecnej danych, które przesądzałyby o wyższości niwolumabu nad standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny i do czasu zakończenia trwających obecnie badań klinicznych nie ma uzasadnionych wskazań do zastąpienia wymienionej chemioterapii niwolumabem.” |
| [REDAKTOWANE]  | „Niwolumab jest skuteczniejszy od dotychczas stosowanego leczenia II linii u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi (w tym przede wszystkim raka jamy ustnej, w tym raka języka) w zakresie przedłużenia przeżycia całkowitego i czasu trwania odpowiedzi. W przypadku wyczerpania możliwości stosowania chemioterapii, niwolumab jako zupełnie inna metoda leczenia nadal może okazać się efektywny u takich chorych, a odsetek odpowiedzi na terapię niwolumabem powinien wynosić około 13%. Możliwości samoistnej regresji choroby w przypadku stosowania BSC i obserwacji praktycznie nie istnieją.”                          |
| Dr n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii<br>klinicznej                  | „Wydłużenie mediany całkowitego przeżycia do 7,5 miesiąca (vs 5,1 metoda standardowa). Chorzy leczeni niwolumabem mają 30% mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do chorych leczonych standardowo.”<br>Ekspert podaje źródło: Ferris 2016.   |

\* Badanie rejestracyjne kliniczne III fazy CheckMate141 analizowane w AOTMiT OT.4331.6.2018, numer: NCT02105636

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie badania klinicznego III fazy uwzględnionego w raporcie AOTMiT OT.4331.6.2018, dot. oceny wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani.

W obydwu grupach obserwowano wysokie odsetki zgonów, jednak w grupie niwolumabu było ich istotnie statystycznie mniej. W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie niwolumabu istotnie statystycznie rzadziej niż w KCP występowały związane z leczeniem działania niepożądane ogółem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, jednak liczbowo odsetek ten był mniejszy w grupie niwolumabu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii, jednak częstość ich występowania była liczbowo większa w grupie niwolumabu niż KCP. W grupie niwolumabu zaobserwowano więcej zgonów wywołanych zdarzeniami niepożądanymi niż w grupie KCP, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018]

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo.

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

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

Tabela 8. Działania niepożądane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów.

| Typ działań niepożądanych  | Częstość występowania działań | Występujące działania  |
|--|-------------------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Często                        | Zakażenia górnych dróg oddechowych   |
|  | Niezbyt często                | Zapalenie płuc <sup>a</sup> , zapalenie oskrzeli   |
| Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) | Rzadko                        | Histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)                                      |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Bardzo często                 | Neutropenia <sup>a</sup>   |
|  | Niezbyt często                | Eozynofilia  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Często                        | Reakcja związana z wlewem dożylnym <sup>b</sup> , nadwrażliwość <sup>b</sup>                                       |
|  | Rzadko                        | Reakcja anafilaktyczna   |
|  | Częstość nieznaną             | Odrzucenie przeszczepionego narządu litego   |
| Zaburzenia endokrynologiczne   | Często                        | Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy   |
|  | Niezbyt często                | Niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, cukrzyca                 |
|  | Rzadko                        | Kwasica ketonowa   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Często                        | Zmniejszenie apetytu   |
|  | Niezbyt często                | Odwodnienie, kwasica metaboliczna  |
|  | Częstość nieznaną             | Zespół rozpadu guza  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | Niezbyt często                | Zapalenie wątroby <sup>b</sup>   |
|  | Rzadko                        | Zastój żółci   |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Często                        | Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy  |
|  | Niezbyt często                | Polineuropatia, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzonego i nerwu odwodzącego) |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
|   | Rzadko            | Zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, zapalenie mózgu <sup>a, b</sup>  |
| <b>Zaburzenia oka</b>   | Niezbyt często    | Zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, zespół suchego oka   |
|   | Częstość nieznaną | Zespół Vogta-Koyanagi-Harady   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | Niezbyt często    | Częstoskurcz   |
|   | Rzadko            | Arytmia (w tym arytmia komorowa), migotanie przedsionków, zapalenie mięśnia sercowego <sup>a</sup>   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | Często            | Nadciśnienie   |
|   | Rzadko            | Zapalenie naczyń   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Często            | Zapalenie płuc <sup>a, b</sup> , duszność <sup>a</sup> , kaszel  |
|   | Niezbyt często    | Wysięk opłucnowy   |
|   | Rzadko            | Nacieki w płucach  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Bardzo często     | Biegunka, nudności   |
|   | Często            | Zapalenie jelita grubego <sup>a</sup> , zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach  |
|   | Niezbyt często    | Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka  |
|   | Rzadko            | Wrzód dwunastnicy  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Bardzo często     | Wysypka, świąd   |
|   | Często            | Bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie   |
|   | Niezbyt często    | Rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka   |
|   | Rzadko            | Toksyczna nekroliza naskórka <sup>a</sup> , zespół Stevens-Johnsona <sup>a</sup>   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Często            | Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów   |
|   | Niezbyt często    | Polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów  |
|   | Rzadko            | Zespół Sjogrena, miopatia, zapalenie mięśni (w tym zapalenie wielomięśniowe) <sup>a</sup> , rabdomioliza <sup>a</sup>  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              | Niezbyt często    | Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) <sup>a, b</sup>   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | Bardzo często     | Uczucie zmęczenia  |
|   | Często            | Gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)   |
|   | Niezbyt często    | Ból, ból w klatce piersiowej   |
| <b>Badania diagnostyczne<sup>b</sup></b>                              | Bardzo często     | Zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia <sup>b</sup> , limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia |
|   | Często            | Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała  |

a – Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b – Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

- ▼ Opdivo podlega dodatkowemu monitorowaniu.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015.
- Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*.
- Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: *nie dotyczy*.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) posiada rejestrację EMA w leczeniu:

- czerniaka – w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- niedrobnokomórkowego raka płuca – w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- raka nerkowokomórkowego – wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- klasycznego chłoniaka Hodgkina - w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;

- płaskonabłonkowego raka głowy i szyi  - w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- raka urotelialnego - wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

[Źródło: ChPL Opdivo]

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Koszt netto 3 cykli terapii jednego pacjenta (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDACTED] (6 fiolek), tj. [REDACTED] za opakowanie 1 fiołka á 100 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (z dnia 29.06.2018 r.), produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) o mocy 100 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniach: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34), rak nerki (ICD-10: C64), czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43), oporna i nawrotowa postać klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81). Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu dla niwolumabu wynosi 6 388,86 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 6 708,30 zł.

We wniosku planowany okres terapii to 3 cykle, w dawkowaniu 2 fiołki co 2 tygodnie, tzn. łącznie 42 dni terapii.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania* nie zidentyfikowano technologii alternatywnej dla niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu.

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

Według opinii pana [REDAKTOWANE], liczba pacjentów z rozsiałym rakiem języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej, która przyjmowałaby wnioskowany lek przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego pacjenta wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, rocznie może wynosić w Polsce od kilku do kilkunastu osób. Doktor n. med. Beata Jagielska szacuje, że „zachorowalność to ok. 600 przypadków rocznie, we wzmiankowanym wskazaniu to ok. 20-30 przypadków rocznie”. Ekspert prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki uważa, że wnioskowane wskazanie to „przypadek jednostkowy, przerzuty raka jamy ustnej do ściany klatki piersiowej są rzadkie”. Natomiast [REDAKTOWANE] podaje informację, że w Polsce rocznie zapada na raka języka 550 osób, jest to jednak szersza populacja chorych, niż wnioskowane wskazanie.

Na podstawie powyższych opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja chorych ze wskazaniem rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) z przerzutami do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi mogłaby wynieść 3-30 osób.

Koszt jednej fiołki leku Opdivo (niwolumab) wynosi [REDAKTOWANE] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzech cykli leczenia produktem Opdivo (niwolumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 2 fiołki, co 2 tygodnie).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 3 do 30 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić od [REDAKTOWANE] do [REDAKTOWANE] brutto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wpływ na wydatki NFZ

|  | Min           | Max           | Źródło   |
|--|---------------|---------------|--|
| Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię | 3             | 30            | Oszacowania własne na podstawie opinii ekspertów |
| Koszt netto za opakowanie 1 fiołka á 100 mg  | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | Zgodnie z wnioskiem                              |
| Koszt brutto za opakowanie 1 fiołka á 100 mg   | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | Obliczenia własne (+ 8% VAT)                     |
| Koszt brutto za 3 cykle leczenia 6 fiołek á 100 mg   | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |  |
| Cena hurtowa brutto za opakowanie 1 fiołka á 100 mg, zgodna z Obwieszczeniem MZ            | 6 708,30 zł   |               | Obwieszczenie MZ                                 |
| Wydatki NFZ na trzy cykle (brutto)   | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | Obliczenia własne                                |

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.08.2018 r. z zastosowaniem słów kluczowych: 'tongue cancer', 'oral cancer', 'mouth cancer', 'neck cancer', 'squamous cancer', 'neoplasms', 'tongue', 'oral', 'mouth'. Odnaleziono 1 rekomendację NCCN 2018 dotyczące leczenia nowotworów zlokalizowanych w okolicach głowy i szyi. Dodatkowo opisano wytyczne opublikowane po 2015 roku (rok rejestracji produktu leczniczego Opdivo) uwzględnione w opracowaniu AOTMiT OT.4331.6.2018. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <p><b>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018 (USA)</b></p>        | <p>Rekomenduje się stosowanie pacjentom w drugiej linii leczenia, z przerzutowym rakiem lub nawrotem raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi, którzy mieli progresję po lub w trakcie chemioterapii opartej na pochodnych platyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>niwolumab</b> (zalecenie kategorii 1),</li> <li>• pembrolizumab jest zalecany jako zalecenie kategorii 2A (nierandomizowane badanie),</li> <li>• afatyn b (kategoria 2B),</li> <li>• monoterapię lub terapię kombinowaną lekami pierwszej linii leczenia.</li> </ul> <p><i>Skala siły dowodów i rekomendacji:</i><br/>           1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)<br/>           2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o dowody niższej jakości niż 1)<br/>           2 B – konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</p> <p><i>Źródła finansowania:</i> brak informacji</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> niektórzy członkowie panelu deklarują potencjalny konflikt interesów *</p>  |
| <p><b>Spanish Society of Medical Oncology SEOM 2017 (Hiszpania) **</b></p> | <p>Rekomendacje w terapii pacjentów z nawrotem lub przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, którzy stosowali wcześniej chemioterapię.</p> <p><b>Pierwsza linia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny. Należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii.</li> <li>• nawrót lub przerzuty ponad 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii – leczenie jak u pacjentów nie stosujących wcześniej chemioterapii (tj. przy ECOG 0-1 zaleca się cisplatynę + 5FU lub cetuksymab, a przy przeciwwskazaniach dla cisplatyny można stosować skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem).</li> </ul> <p><b>Druga linia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się immunoterapię <b>niwolumabem</b> [I, A] lub pembrolizumabem [II, B]. Wspomniano, że największą skuteczność leczenia obserwuje się w nowotworach wykazujących ekspresję PD-L1.</li> <li>• jeśli nie można zastosować immunoterapii zaleca się podawania taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny.</li> <li>• pacjentom w szczególnie złym stanie rekomenduje się jedynie leczenie wspomagające.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji:</i><br/>           A – dobrej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania<br/>           B – umiarkowanej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania</p> <p><i>Jakość dowodów:</i><br/>           I – dowody z ≥1 prawidłowym badaniem RCT<br/>           II – dowody z ≥1 prawidłowo zaprojektowanego badania bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej przeprowadzone w &gt;1 ośrodku), opisy serii przypadków lub wyniki niekontrolowanych badań</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>United Kingdom<br/>National<br/>Multidisciplinary<br/>Guidelines<br/>UKNMG 2016<br/>(Wielka Brytania) **</b></p> | <p>Nowotwory jamy ustnej i warg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne</li> <li>• Radioterapia ± chemioterapia – równoległa radiochemioterapia łącząca chemioterapię na bazie platyny i radioterapię pól zewnętrznych do 70 Gy; u pacjentów z brakiem możliwości zastosowania pochodnych platyny można rozważyć cetuksymab; w zaawansowanej nieoperacyjnej chorobie neo-adjuwantowa terapia z taksanami, cisplatyną oraz 5-fluorouracylem. Radioterapie w pól zewnętrznych nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii</li> <li>• Nawroty raka – ponowne zastosowanie leczenia chirurgicznego, radioterapii; należy rozważyć chemioterapię paliatywną w przypadku choroby nieoperacyjnej, nawracającej i/lub przerzutowej, gdy jest to możliwe pacjentowi powinno się zaoferować uczestnictwo w badaniach klinicznych</li> </ul> <p>W wytycznych <b>nie odnaleziono</b> zaleceń na temat zastosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.<br/> <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i><br/> <i>Konflikt interesów: dwoje z czworga autorów zadeklarowało konflikt interesów</i></p> |
|--|---|

\* Źródło: <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=586> (dostęp: 08.08.2018)

\*\* Na podstawie AOTMiT OT.4331.6.2018

W wytycznych hiszpańskich SEOM 2017 podkreślono, że pacjenci z nawrotem lub przerzutami, którzy stosowali chemioterapię w leczeniu nowotworu lokoregionalnego, u których nastąpiła progresja w ciągu do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii nie powinni otrzymywać cisplatyny ani karboplatyny, a należy u nich rozważyć skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem lub leczenie drugiej linii obejmujące immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem (silniejsza rekomendacja dla niwolumabu). W razie przeciwwskazań do immunoterapii zaleca się stosowanie taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny.

[Źródło: AOTMiT OT.4331.6.2018]

W wytycznych brytyjskich UKNMG 2016 nie odnaleziono zaleceń na temat zastosowania niwolumabu w ocenianym wskazaniu.

Wytyczne NCCN 2018 zalecają niwolumab w nawrocie lub przerzutach raka płaskonabłonkowego zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi w drugiej linii leczenia u pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie lub po chemioterapii zawierającej platynę (w oparciu o dowody kategorii 1 – wysokiej jakości). W drugiej linii leczenia wytyczne wymieniają również pembrolizumab oraz afatynib (w oparciu o dowody kategorii 2 – niższej jakości).



W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

| Ekspert  | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz.<br>onkologii klinicznej   | [REDAKTOWANE]  | Prof. dr hab. n. med. Andrzej<br>Kawecki<br>KW w dziedzinie radioterapii<br>onkologicznej   | [REDAKTOWANE]   |
|--|--|--|---|---|
| <b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> | „Stosowane są w zależności od stopnia zaawansowania leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie systemowe oparte o platynę lub metotreksat. W przypadku nawrotu lub wznowy choroby po leczeniu pochodną platyny leczenie nieadjuwantowe, adjuwantowe lub leczenie paliatywne.” | <p>„- Paliatywna radioterapia</p> <p>- Chemioterapia (cisplatyna, taksoidy, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna, fluorouracyl w monoterapii lub schematach wielolekowych)</p> <p>- Przeciwciała monoklonalne hamujące aktywność EGFR (cetuksymab)</p> <p>- Najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe”</p> | „W określeniu wskazania brakuje informacji, czy uprzednio prowadzone było leczenie z powodu nawrotu / przerzutów oparte na pochodnych platyny, co jest obecnie obowiązującym standardem. Jeśli nie, to standardową technologią medyczną jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Jeśli tak (oporność na pochodne platyny), to standardowym leczeniem jest chemioterapia metotreksatem, docetakselem lub najlepsze leczenie objawowe.” | „U chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej po wyczerpaniu możliwości standardowego leczenia nie ma w Polsce możliwości zastosowania aktywnego leczenia. Możliwa jest jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.”   |
| <b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>        | „Leczenie objawowe lub systemowe oparte o metotreksat lub platynę.”  | „Chemioterapia”  | jw.   | „U chorych z przerzutami do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi postępowanie jest zindywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna resekcja, radioterapia lub chemioterapia najczęściej z udziałem cisplatyny i fluorouracylu lub leczenie objawowe. Jeśli chorzy pozostają nadal w dobrym stanie sprawności i istnieje możliwość uzyskania odpowiedzi na chemioterapię II linii, to w wybranych przypadkach stosuje się w takim przypadku metotreksat lub docetaksel, chociaż leczenie to ma bardzo ograniczoną skuteczność (wśród chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi jedynie chorzy na raka nosogardzieli mogą odnieść z niego korzyść w zakresie przedłużenia czasu życia). U chorych po niepowodzeniu wymienionych metod leczenia stosuje się wyłącznie obserwację i opiekę paliatywną. Są to najtańsze technologie medyczne dostępne dla takich chorych.” |

| Ekspert   | Dr. n. med. Beata Jagielska<br>Konsultant Wojewódzki w dz.<br>onkologii klinicznej   | [REDACTED]  | Prof. dr hab. n. med. Andrzej<br>Kawecki<br>KW w dziedzinie radioterapii<br>onkologicznej  | [REDACTED]   |
|---|--|---|--|--|
| <b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>         | „Leczenie systemowe oparte o platynę lub metotreksat.”   | „Chemioterapia - w dobrym stanie ogólnym<br><br>Leczenie objawowe – w złym stanie ogólnym”  | „W przypadku braku oporności na pochodne platyny (pierwsze leczenie z powodu nawrotów / przerzutów odległych) najskuteczniejszym leczeniem jest skojarzenie cisplatyny, 5-fluorouracylu i cetuksymabu (schemat PFE), przy czym program ten nie jest w chwili obecnej refinansowany. Z tego względu standardowym postępowaniem jest schemat PF (cisplatyna i 5-fluorouracyl). W przypadkach oporności na pochodne platyny standardowym leczeniem przyczynowym jest monoterapia metotreksatem lub docetaksemem, przy czym należy podkreślić niską skuteczność takiego postępowania.” | „Chorzy na raka języka z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i skóry klatki piersiowej po wyczerpaniu możliwości standardowego leczenia opisanego powyżej są w Polsce poddawani wyłącznie obserwacji oraz zabiegom paliatywnym mającym za zadanie poprawić jakość życia – brak dla nich możliwości leczenia systemowego.”   |
| <b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b> | „Leczenie systemowe oparte o platynę lub metotreksat. W wybranych przypadkach rth. Leczenie ma charakter paliatywny (leczenie systemowe oparte o cisplatynę i fluorouracyl, metotreksat).” | „- Paliatywna radioterapia<br>- Chemioterapia (cisplatyna, taksoidy, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna, fluorouracyl w monoterapii lub schematach wielolekowych)<br>- Przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność EGFR (cetuksymab)<br>- Najlepsze leczenie wspomagające/leczenie objawowe” | Jw. chemioterapia oparta na pochodnych platyny I linia, metotreksat lub docetaksel II linia  | „W wytycznych NCCN i ESMO rekomendowaną najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka jamy ustnej po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny jest stosowanie niwolumabu (kategoria 1 rekomendacji). Rejestracja niwolumabu w Unii Europejskiej w tym wskazaniu jest oparta o wyniki randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby badaniu 3. fazy CheckMate 141 (CA2019141).” |

Obecnie ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C02.8 finansowane są: paklitaxel, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid oraz metotreksat. Eksperci kliniczni nie wskazują alternatywnych technologii medycznych poza tymi, które finansowane są ze środków publicznych. Przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, żaden z ww. leków nie może być technologią alternatywną.

*[Źródło: Obwieszczenie MZ]*

Leki wskazane przez wytyczne kliniczne postępowania w nowotworach okolic głowy i szyi NCCN 2018, tj. leki zawierające pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda) oraz afatynib (produkt leczniczy Giotrif), zalecane są w oparciu o dowodu niższej jakości. Leki te są refundowane w Polsce we wskazaniach innych niż przedmiotowe wskazanie. Wśród zarejestrowanych wskazań ww. produktów leczniczych nie znajduje się rozsiały rak języka. W związku z powyższymi informacjami, w opinii analityków Agencji ww. leki nie są zasadnym komparatorem dla niwolumabu w przedmiotowym wskazaniu.

*[Źródło: ChPL Keytruda, ChPL Giotrif, Obwieszczenie MZ]*

## 12. Piśmiennictwo

### Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers (Version 2.2018), National Comprehensive Cancer Network 2018. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [dostęp: 02.08.2018].
- SEOM 2017** Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, Lambea Sorrosal JJ, Pastor Borgoñón M, Rueda A, Cruz Hernández JJ. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017).
- UKNMG 2016** Paleri V, Roland N (red.). (2016) Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. Dostęp: <http://bahno.org.uk/wp-content/uploads/2014/03/UK-Head-and-Cancer-Guidelines-2016.pdf>

### Pozostałe publikacje

- AOTMiT  
OT.4331.6.2018** Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny, Analiza weryfikacyjna, nr OT.4331.6.2016
- Behrbohm 2011** M kaszewski B. (tłum), Nowotwory złośliwe jamy ustnej, wargi, języka i części ustnej gardła. W: Choroby ucha, nosa i gardła z chirurgią głowy i szyi, Behrbohm H., i in. Wyd 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner;2011:286-91.
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 26.07.2018 (data dostępu: 02.08.2018 r.)
- ChPL Keytruda** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 22.06.2018 (data dostępu: 09.08.2018 r.)
- ChPL Giotrif** Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, aktualizacja: 26.07.2018 (data dostępu: 09.08.2018 r.)
- Ferris 2016** Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375(19):1856–67.
- Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. Value in Health 2010 (13), 2: 289-297.
- Obwieszczenie MZ** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-06-29 (poz. 51)

### Strony internetowe

- Krajowy Rejestr Nowotworów** <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jezyka-c01-02/> (data dostępu: 06.08.2018)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2018 r.)

| Nr  | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #11 | Search #7 AND #10  | 5               |
| #10 | Search #8 OR #9  | 64739           |
| #9  | Search "tongue cancer"                                       | 1445            |
| #8  | Search "Mouth Neoplasms"[Mesh]                               | 64432           |
| #7  | Search #5 OR #6  | 2444            |
| #6  | Search (nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract]) | 2237            |
| #5  | Search "nivolumab" [Supplementary Concept]                   | 923             |

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2018 r.)

| Nr | Kwerenda                        | Liczba rekordów |
|----|---------------------------------|-----------------|
| 7  | 3 and 6                         | 4               |
| 6  | 4 or 5                          | 5611            |
| 5  | "tongue cancer".ab,kw,ti.       | 1723            |
| 4  | exp tongue cancer/              | 5186            |
| 3  | 1 or 2                          | 6378            |
| 2  | (nivolumab or opdivo).ab,kw,ti. | 3877            |
| 1  | exp nivolumab/                  | 6152            |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 17.08.2018 r.)

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | (nivolumab or opdivo):ti,ab,kw                      | 804             |
| #2 | MeSH descriptor: [Mouth Neoplasm] explode all trees | 566             |
| #3 | ("tongue cancer") :ti,ab,kw                         | 33              |
| #4 | #2 or #3  | 584             |
| #5 | #1 and #4   | 0               |

## 13.2. Diagramy selekcji badań

