



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (niwolumab)

we wskazaniu:

rak migdałka podniebiennego

(ICD-10: C09.0)

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

Nr: OT.422.41.2018

Data ukończenia: 17 października 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 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: (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 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 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 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: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., 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

5-FU	5-fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best care supportive)
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
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
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
NPGS	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

OA	Obszar autonomiczny
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
PEMB	Pembrolizumab
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 (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RT	Radioterapia
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
SD	Stabilizacja choroby
SEOM	Sociedad Espanola de Oncologia Medica
SJS	Zespół Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome)
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
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TPS	Tumour proportion score
TR	Czas do wystąpienia odpowiedzi
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. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
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	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	15
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	16
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	18
6.3 Wyniki.....	19
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	19
6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo technologii alternatywnej	24
7. Bezpieczeństwo stosowania	27
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	30
9. Konkurencyjność cenowa	31
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	32
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	33
12. Piśmiennictwo	36
13. Załączniki.....	37
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
13.2. Diagram selekcji badań	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

24.09.2018 r., znaki pism: PLD.46434.4193.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg

- Wnioskowane wskazanie:

Rak podniebienny migdałka (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc

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 mies. (12 fiolek 10 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak: PLD.46434.4193.2018.1.AK, (data wpływu do AOTMiT 24.09.2018 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 migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.

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), w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami po całkowitej resekcji, 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 czerwcu 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej. 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)”. Opinia dotyczyła zatem pacjentów z nowotworami złośliwymi migdałka (C09). Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. Uzasadnienia rekomendacji oparte były o wyniki badania Checkmate 141, w którym wykazano wyższą skuteczność kliniczną Opdivo w porównaniu do klasycznej chemioterapii (metotreksatem, docetakselem lub cetuksymabem).

Problem zdrowotny

Wniosek MZ obejmuje kod ICD-10: C09.0, czyli rak migdałka podniebiennego (dół migdałkowy).

Rak migdałka podniebiennego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym części ustnej gardła (46%). W 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego. Nowotwory płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (NPGS) to grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, gruczoły ślinowe i zatoki oboczne nosa). Przebieg kliniczny oraz rokowanie mogą się różnić w zależności od etiologii nowotworu.

Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów są bóle przy przełykaniu, uczucie przeszkody – ciała obcego w gardle, pieczenie, pobolewanie w gardle, krwawienie z gardła, cuchnienie z ust, szczykościsk. Incydentalnie zdarzają się przypadki jednoczesnego, obustronnego raka migdałków podniebiennych. Już we wczesnym etapie choroby u 60% pacjentów dochodzi do przerzutów do sąsiadujących węzłów chłonnych, natomiast w jednej czwartej przypadków przerzuty te są obustronne. U 7% chorych dochodzi do przerzutów w obrębie płuc, kości, czy wątroby.

Odsetek trwałych wyleczeń płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (NPGS) 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 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (PTOK 2013, NCCN 2018, NICE 2018 ASCO 2017, SEOM 2017). Wszystkie wytyczne jako podstawową opcję leczenia NPGS 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 II linii leczenia zalecane jest stosowanie leków rekomendowanych w I linii leczenia, które nie były dotychczas podawane lub ich kombinacje. Wytyczne NCCN 2018 w II linii leczenia NPGS rekomendują

również stosowanie niwolumabu (silna rekomendacja) oraz pembrolizumabu i afatynibu. Afatynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, zatem nie może być rozpatrywane jako komparator dla niwolumabu, natomiast pembrolizumab został we wrześniu 2018 roku zarejestrowany na terenie UE w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u pacjentów dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$.

W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, cyklofosamid, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, etopozyd, bleomycyna, paklitaksel i docetaksel. Dodatkowo cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia w skojarzeniu z radioterapią.

W związku z tym, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy uznać, że u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania technologie finansowane ze środków publicznych. Jako technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC) oraz jako komparator dodatkowy – nierefundowany – terapię pembrolizumabem, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141 porównujące efektywność kliniczną niwolumabu z klasyczną chemioterapią paliatywną w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka migdałka. Ponieważ chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianego leku w ocenianym wskazaniu, przedstawiono jedynie wyniki dla NIWO. Dla porównania zaprezentowano wyniki ramienia BSC z badania Machiels 2011, w którym porównywano skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym NPGS oraz wyniki dla pembrolizumabu z randomizowanego badania Keynote 040 w nieoperacyjnym/przerzutowym raku głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia na bazie platyny.

W badaniu Checkmate 141 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 5,7 - 8,8), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS wg. RECIST 1.1) wyniosła 2 miesiące (95% CI: 1,9 - 2,1). Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu Checkmate 141 wskazują na pogorszenie (zmiany nieistotne klinicznie) w domenach oceniających wpływ na jakość życia nudności i wymiotów, biegunki, trudności finansowych oraz zdrowia ogólnego. 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.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), a mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

W badaniu Keynote 040 mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI: 6,5 – 9,4), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 2,1 miesiąca (95% CI: 2,1 - 2,3) wg. skali RECIST 1.1 oraz 3,5 miesiąca (95% CI: 3,1 – 4,4) wg. zmodyfikowanej skali RECIST 1.1. W badaniu Keynote 040 nie badano jakości życia pacjentów.

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorem, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym. Należy również wziąć pod uwagę, że populacja Checkmate 141 jest znacznie szersza niż wnioskowane wskazanie (u 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu w ramieniu niwolumabu nowotwór umiejscowiony był w gardle, ale nie odnaleziono informacji u jakiej części pacjentów rozpoznano nowotwór migdałka podniebiennego). Podobne ograniczenie dotyczy badania Keynote 040.

Zestawienie wyników dla niwolumabu z wynikami dla pembrolizumabu sugeruje, że przeżycie całkowite pacjentów z nowotworami głowy i szyi po zastosowaniu NIWO jest krótsze niż po zastosowaniu PEMB (mediana OS 7,7 miesiąca vs 8,4 miesiąca), przy podobnej medianie PFS ocenianego wg. kryteriów RECIST 1.1. (2 vs 2,1 miesiąca). Z odnalezionych danych (Ghi 2017) wynika, że w badaniu Checkmate 141 uczestniczyło więcej niż w Keynote 040 pacjentów leczonych ≥ 2 liniami leczenia (56% vs 29%), co może sugerować, że pacjenci leczeni NIWO byli w gorszym stanie zdrowia niż pacjenci leczeni PEMB. Opublikowane dane nie w pełni pozwalają jednak porównać obie badane grupy.

Bezpieczeństwo

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.

W badaniu Keynote 040 w ramieniu pembrolizumabu odnotowano 181/246 (74%) zgonów z dowolnej przyczyny, w tym u 5/246 (2%) pacjentów jako wynik zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 110/246 (45%), a 28/246 pacjentów (11%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowany koszt dla płatnika publicznego wnioskowanej terapii lekiem Opdivo dla 1 pacjenta wyniesie około 80,5 tys. złotych w przypadku uwzględnienia ceny z Obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 58,8 tysięcy złotych. Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wyniesie ok. 135 tys. złotych wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz około 55,5 tys. złotych na podstawie ceny wg komunikatu DGL.

Wydatki płatnika publicznego w wariantach podstawowym i maksymalnym związane z refundacją wszystkim pacjentom z populacji docelowej (6 osób) wnioskowanego produktu leczniczego w okresie 1 roku wyniosą około 1,9 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnego z wnioskiem MZ oraz około 2,3 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnego z ChPL. W wariantach maksymalnych (wielkość populacji: 77 osób) będzie to odpowiednio 24,8 mln oraz 29,8 mln złotych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 21.09.2018 r., znak PLD.46434.4193.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 24.09.2018 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, fiolka á 100 mg

we wskazaniu: rak podniebienny migdałka (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach.

W czerwcu 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej. 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)”. Opinia dotyczyła zatem pacjentów z nowotworami złośliwymi migdałka (C09). Lek otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano wyższą skuteczność niwolumabu względem klasycznej chemioterapii wykazaną w badaniu Checkmate 141 oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W 2018 roku lek ten był oceniany w ramach zlecenia RDTL we wskazaniach: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego, gardła i nosogardła (ICD-10: C12.0, C14.0, C11.8). Rekomendacje RP jako Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia raka gardła i raka gardła dolnego były pozytywne, jedynie we wskazaniu raka nosogardła (C11.8) rekomendacja była negatywna. Uzasadnienia rekomendacji pozytywne oparte były na korzystnych wynikach badania Checkmate 141 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nowotworach złośliwych głowy i szyi. Z badania tego wyłączano pacjentów z rakami nosogardła, stąd negatywna rekomendacja w tym wskazaniu.

Dodatkowo w 2017 oraz 2018 roku Opdivo było oceniane w ramach RDTL we wskazaniach: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, szyja, twarz (ICD-10 C67.0), nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C32.8), rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi, w których otrzymało pozytywne rekomendacje zarówno Prezesa Agencji jak i Rady Przejrzystości.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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.

Wymienione w zleceniu MZ kod ICD-10 C09.0 wskazuje na umiejscowienie guza w obrębie migdałka dolnego. Rak migdałka podniebiennego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym części ustnej gardła (46%). W 90% jest pochodzenia płaskonabłonkowego.

Etiologia i patogenez

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

Wśród czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania na raka migdałka podniebiennego wymienia się nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, a także infekcje wirusami. Prawdopodobieństwo zachorowania wzrasta u osób zarażonych wirusem EBV lub dotkniętych stanami upośledzonej odporności wrodzonej lub nabytej (np. po przebytej wcześniej chemioterapii, leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepach narządów). Czynniki środowiskowe, takie jak narażenie na oddziaływanie benzenu, azbestu, czy promieniowania jonizującego również zwiększają ryzyko zachorowania.

Rozpoznanie choroby

Najczęstszymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów są bóle przy przełykaniu, uczucie przeszkody – ciała obcego w gardle, pieczenie, pobolewanie w gardle, krwawienie z gardła, cuchnienie z ust, szczękościsk. W badaniu laryngologicznym stwierdza się na jednym migdałku obecność wrzodziejącej zmiany, która może naciekać łuk podniebiennie-językowy, łuk podniebiennie-gardłowy, język, a także kąt żuchwy. Incydentalnie zdarzają się przypadki jednoczesnego, obustronnego raka migdałków podniebiennych. Już we wczesnym etapie choroby u 60% pacjentów dochodzi do przerzutów do sąsiadujących węzłów chłonnych, natomiast w jednej czwartej przypadków przerzuty te są obustronne. U 7% chorych dochodzi do przerzutów w obrębie płuc, kości, czy wątroby.

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 krtaniowej 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 albo osiąga	Guz wywołuje nadżerkę lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód

Stopień	Charakterystyka		
	Warga, jama ustna, ustna część gardła	Krtaniowa część gardła	Zatoka szczękowa
		w największym wymiarze 2–4cm bez unieruchomienia połowy krtani	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 górny odcinek przełyku	Guz naciekający kość tylną ściany 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 żuchwę	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 albo 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		
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)

Stopień	Opis
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 węźle chłonny 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 węźle chłonny 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 węźle chłonny 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 węźle chłonny 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 węźle chłonny 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, które 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.

Rekomendowaną opcją terapeutyczną jest również immunoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem. W przypadku niepowodzenia leczenia zalecana jest terapia paliatywna (BSC) lub udział w badaniach klinicznych.

Rokowanie

Choroba rozpoczyna się niespecyficznymi objawami: gorączką, obfitymi nocnymi potami, utratą masy ciała powyżej 10% w przeciągu 6 miesięcy. W przypadku lokalizacji zmian na migdałku podniebiennym dołączają się bóle gardła czy uczucie ciała obcego, zaburzenia połykania i artykulacji, zachłystywanie się, krwawienie jamy ustnej czy chrypka. 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, Jankowska 2018

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 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518*
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	Rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc
Dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut**
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
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 - inh bitor immunologicznego punktu kontrolnego, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci,

* dostępne są również opakowania Opdivo: fiołka 4 ml (40 mg niwolumabu) oraz fio ka 24 ml (240 mg)

**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	<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. <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. <u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.

	<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> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p>
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. Prof. M. Krzakowski podkreślił, iż choć niwolumab nie doprowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej, to wydłuży czas przeżycia i opóźni pogorszenie jakości życia.

Tabela 9. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią dokonanej przez prof. Krzakowskiego wynika, że główna korzyść z jej stosowania polegać będzie na zmniejszeniu odczuwania objawów charakterystycznych dla zaawansowanego procesu nowotworowego, czyli problemów z wykonywaniem zwykłych czynności czy odczuwaniem bólu. Szczegółową ocenę dokonaną przez eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert/uzyskany stan	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	
	Jakieś problemy z chodzeniem	X
	Brak możliwości chodzenia	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

W ocenie eksperta 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 duszności i kaszel.

Tabela 11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane w formularzu eksperckim?	Objawy raka gardła środkowego z przerzutami w płucach najczęściej polegają na duszności i kaszlu.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka migdałka podniebiennego, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.10.2018 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.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Populacja: dorośli pacjenci z potwierdzonym rakiem migdałka podniebiennego.

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

Komparator: nie ograniczono.

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, opisy przypadków.

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

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne 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. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka migdałka. Chemioterapia nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu, w związku z czym w raporcie przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramienia NIWO.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania włączonego 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	Wielośrodkowe, 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, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 podejrzaną 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 w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania, • pozytywny wynik testu na HBV, HCV, HIV lub AIDS w wywiadzie, <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa NIWO: 240</p>	

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:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. BSC (do analizy włączono badanie randomizowane, z którego w analizie wykorzystano jedynie pojedyncze ramię, tym samym eliminując korzyści wynikające z randomizacji i obniżając rangę badania);
- badanie Checkmate 141 dotyczy pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. U 38% pacjentów uczestniczących w tym badaniu w ramieniu niwolumabu nowotwór umiejscowiony był w gardle. Nie odnaleziono informacji u jakiej części pacjentów rozpoznano nowotwór migdałka podniebiennego;
- w badaniu Checkmate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- 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.

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.

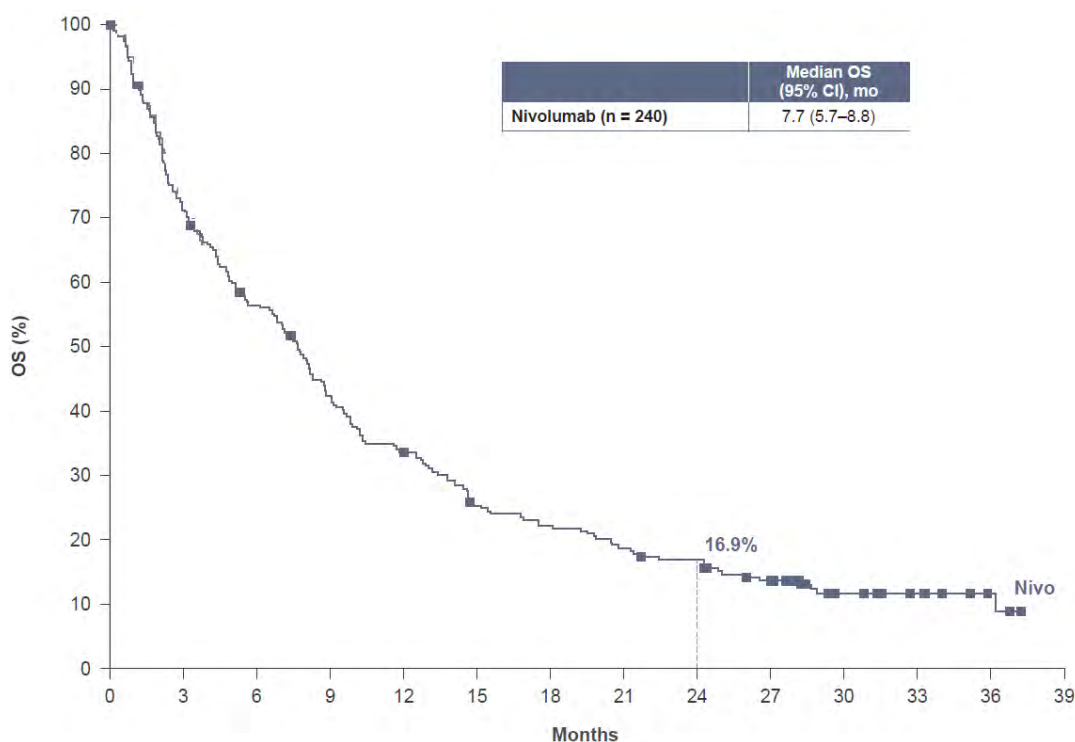
Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – przeżycie całkowite

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [95% CI] (mies.)
OS	NIWO	Checkmate 141	51	7,7 [5,7 - 8,8]

Skróty: OS - przeżycie całkowite,

Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) terapii niwolumabem pacjentów w badaniu Checkmate 141.

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



Jakość 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.

W grupie NIWO po 21 tygodniach obserwacji zaobserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w domenach oceniających funkcjonowanie oraz w 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)
Bezsennaść^		-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 połykaniem		0,7 (16,6)
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 – niwolumab.

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby

Mediana przeżycia bez progresji choroby pacjentów z NPGS leczonych NIWO wyniosła 2 miesiące.

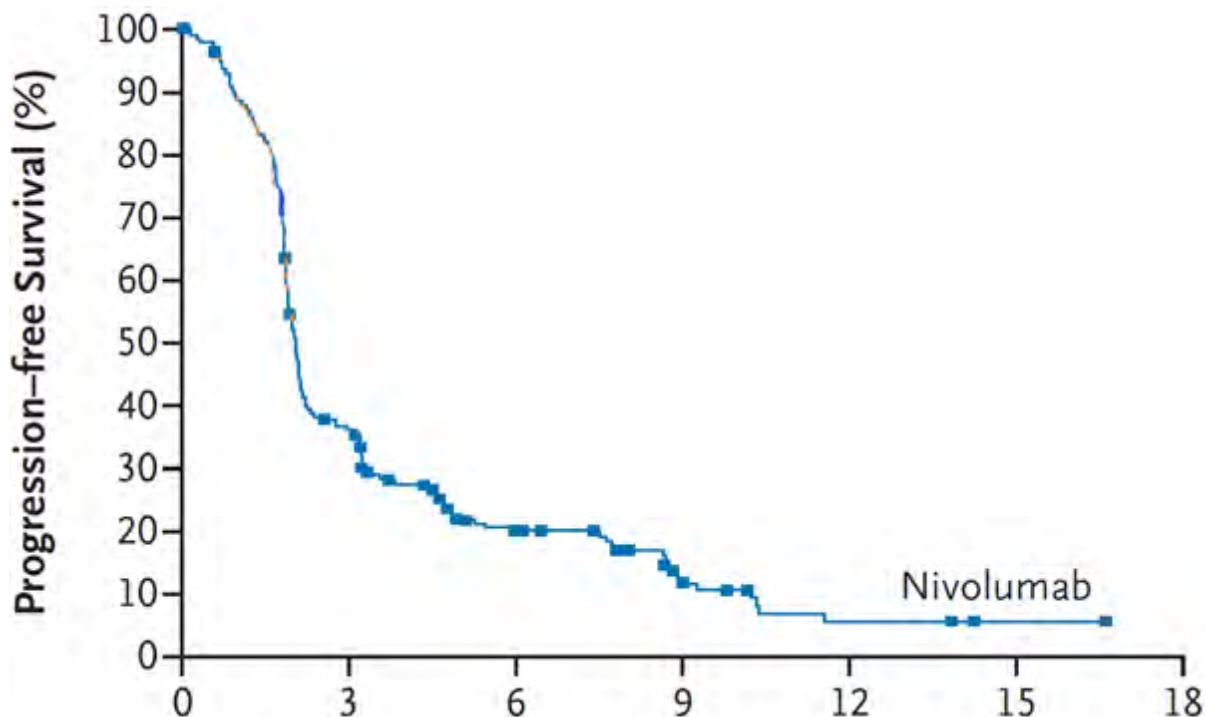
Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – przeżycie bez progresji choroby

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [95% CI] (mies.)
PFS (wg. RECIST 1.1.)	NIWO	Checkmate 141	51	2,0 [1,9 - 2,1]

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

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

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera – przeżycie bez progresji choroby (Checkmate 141)

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.. 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 1.1.

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
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 1.1.

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 w 51-miesięcznej obserwacji 13% leczonych niwolumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, z czego u 3% odnotowano odpowiedź całkowitą. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie 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)
Odpowiedź całkowita				6/240 (3)
Odpowiedź częściowa				26/240 (11)
Stabilna choroba				55/240 (23)
Progresja choroby				100/240 (42)

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.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	mediana [zakres]
TR (mies.)	NIWO	Checkmate 141	51	2,1 [1,8 – 7,4]
DR (mies.)				9,7 [2,8 – 32,8]

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

6.3.1.1.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo technologii alternatywnej

Należy przyjąć, zgodnie z ustawową definicją RDTL, że u pacjentów z ocenianym wskazaniem wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu, w związku z czym jako komparator dla niwolumabu należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Ze względu na niedawną (4.09.2018) rejestrację w EMA pembrolizumabu (PEMB) we wnioskowanym wskazaniu zdecydowano się przedstawić w raporcie również wyniki dla ramienia PEMB, jako potencjalnej alternatywy dla NIWO w ocenianym wskazaniu.

BSC

W ramach oceny skuteczności klinicznej technologii alternatywnej przedstawiono wyniki badania Machiels 2011 – randomizowanego badania typu open-label porównującego skuteczność kliniczną zalutumumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym wśród pacjentów z przerzutowym lub

nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi. Uwzględniono wyłącznie wyniki z ramienia BSC.

W badaniu Machiels 2011 mediana przeżycia całkowitego 95 pacjentów leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), a mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

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.

Podczas analizowania ww. wyników należy wziąć pod uwagę, że pacjenci w badaniu Machiels 2011 nie byli poddani zaślepieniu, co mogło mieć wpływ na wyniki raportowane w badaniu. Ponadto 72% pacjentów z ramienia BSC otrzymywało metotreksat jako najlepsze leczenie wspomagające. Metotreksat jest jednak refundowany w Polsce w leczeniu NPGS, zatem nie może być uznany jako komparator (BSC) na potrzeby niniejszej analizy;

Pembrolizumab

W ramach oceny skuteczności pembrolizumabu włączono badanie Keynote 040, które jest badaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w raku głowy i szyi. W tabeli poniżej przedstawiono jego charakterystykę.

Tabela 16. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej – pembrolizumab

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Keynote 040 (na podstawie ClinicalTrials*)</p> <p>Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> PEMB 200 mg infuzja co 3 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 24 miesiące 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat i stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1, histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy płaskonabłonkowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, nosogardła, gardła dolnego, krtani) niepodatny na terapię miejscową niepowodzenie wcześniejszej terapii na bazie platyny, możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1 za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1, <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie ≥3 liniami leczenia systemowego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, Rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, Brak powrotu do zdrowia z powodu zdarzeń niepożądanych spowodowanych leczeniem więcej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, Leczenie przeciwnowotworowe przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, Wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, Zdiagnozowany i/lub leczony inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry i/lub resekcji raka in situ szyjki macicy i/lub sutka, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg. RECIST 1.1 i wg. zmodyfikowanej RECIST 1.1**, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Aktywna choroba autoimmunologiczna w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia wymagająca leczenia układowego lekami modyfikującymi przebieg leczenia, kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowych, Aktywne, niezakaźne zapalenie płuc, Aktywna infekcja wymagająca terapii ogólnoustrojowej, Kobiety ciężarne, karmiące piersią lub osoby spodziewające się poczęcia lub ojcostwa w przewidywanym czasie trwania badania, zaczynając od wizyty kontrolnej przez 120 dni po ostatniej dawce terapii próbnej zgodnie z lokalnym standardem opieki, Wcześniejsza terapia z zastosowaniem terapii anti-PD-1 lub anti-PD1-L1 lub -L2 lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym pembrolizumabu (MK-3475), Zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, Żywe szczepionki w ciągu 30 dni od planowanego rozpoczęcia terapii <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa PEMB: 247</p>	

*<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252042?sect=X01256&view=results> (dostęp: 15.10.2018)

**Bardzo zbliżona do RECIST 1.1 z tym wyjątkiem, że wymagana jest ocena potwierdzająca progresję choroby – PD (> 4 tygodnie po udokumentowanym PD wg RECIST 1.1)

Skróty: PEMB – pembrolizumab, ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1, PD-1 – receptor programowanej śmierci-1, RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi (NPGS) leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, a mediana przeżycia bez progresji oceniana wg. skali RECIST 1.1. wyniosła 2,1 miesiąca. Mediana przeżycia bez progresji choroby ocenianej za pomocą zmodyfikowanej skali RECIST 1.1 (wymagana jest ocena potwierdzająca progresję choroby (PD) > 4 tygodni po udokumentowanym PD wg RECIST 1.1) wyniosła w badaniu Keynote 3,5 miesiąca.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu – przeżycie całkowite

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [95% CI] (mies.)
OS	PEMB	Keynote 040	24	8,4 [6,5 – 9,4]
PFS (wg. RECIST 1.1)				2,1 [2,1 - 2,3]
PFS (wg. zmodyfikowanej skali RECIST 1.1)				3,5 [3,1 – 4,4]

Skróty: OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji choroby

Wśród pacjentów z NPGS w badaniu Keynote 040 15% leczonych pembrolizumabem uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,7 miesiąca. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy*	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	% [95% CI]
Odpowiedź obiektywna**	PEMB	Keynote 040	24	14,6 [10,4 – 19,6]

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

** odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu – czas trwania odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [zakres]
DR (mies.)	PEMB	Keynote 040	24	18,4 [2,7 – 18,4]

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

W badaniu Keynote 040 w ramieniu pembrolizumabu odnotowano 181/246 (74%) zgonów z dowolnej przyczyny, w tym u 5/246 (2%) pacjentów jako wynik zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 110/246 (45%), a 28/246 pacjentów (11%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Zgony

W badaniu Checkmate 141 raportowano 78% zgonów związanych z chorobą i 1% zgonów z powodu toksyczności leku.

Tabela 20. 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

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 21. 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)

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, 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, 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 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., zapalenie przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrozy naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., 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. lub 3.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy, zapalenie przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolności kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3
- wysypki stopnia 3.,
- innych działań niepożądanych stopnia 3. w przypadku ich pierwszego wystąpienia.

Środki ostrożności specyficzne dla choroby (rak głowy i szyi) na podstawie ChPL Opdivo:

Pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ≥ 2 , aktywnymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, czynną chorobą autoimmunologiczną, chorobami wymagającymi immunosupresji układowej lub rakiem nosogardzieli, lub gruczołu ślinowego jako lokalizacją guza pierwotnego byli wyłączeni z badania klinicznego dotyczącego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Z powodu braku danych, niwolumab należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania niwolumabu przed wdrożeniem leczenia u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) agresywną postacią choroby. W przypadku raka głowy i szyi zaobserwowano większą liczbę zgonów w ciągu 3 miesięcy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z docetakselem. Czynniki związane z wczesnymi zgonami były stan sprawności w skali ECOG, szybka progresja choroby w trakcie wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny, a także duża masa guza.

WHO:

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

Tabela 22. 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	7880
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4761
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4107
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4022
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3226
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2519
Badania	2371
Zakażenia i zarażenia	2343
Zaburzenia układu nerwowego	2289
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2075
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1898
Zaburzenia endokrynologiczne	1911
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1438
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1247
Zaburzenia serca	1060
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1031
Zaburzenia naczyń	777
Zaburzenia psychiczne	617

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Choroby oczu	540
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	480
Zaburzenia układu immunologicznego	328
Zaburzenia ucha i błędnika	127
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	90
Funkcjonowanie społeczne	43
Kwestie związane z produktem	22
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	12

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 15.10.2018

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.

27 czerwca 2018 r. pojawił się komunikat, że firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG postanowiła wycofać wniosek rozszerzający stosowanie Opdivo o leczenie zaawansowanego lub nawracającego raka żołądka oraz raka węzła żołądkowo-przełykowego.

FDA

6 marca 2018 roku FDA zaaprobowało 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. Od 25.04.2018 na terenie UE w leczeniu NPGS obowiązuje wariant dawkowania 240 mg co 2 tygodnie, natomiast dawka 480 mg co 4 tygodnie jest zalecana wyłącznie w czerniaku i raku nerkowokomórkowym.

16 sierpnia 2018 r. FDA przychyliło się do przyspieszonego zatwierdzenia Opdivo w leczeniu pacjentów z przerzutowym drobnokomórkowym rakiem płuca z progresją po chemioterapii opartej na platynie i przynajmniej jednej innej linii terapii.

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, można zatem uznać, że pozytywna ocena stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo dokonana przez EMA dotyczy całego wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. M. Krzakowski, zwrócił uwagę, że ocena jakości życia chorych w badaniu Checkmate 141 wykazała istotne pogorszenie wskaźników w grupie otrzymujących chemioterapię, podczas gdy chorzy leczeni niwolumabem wykazywali stabilną jakość życia. Prof. Krzakowski podkreślił jednak, że kwalifikowanie chorych do immunoterapii niwolumabem powinno uwzględniać współwystępowanie chorób autoimmunologicznych oraz stany immunosupresji związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów czy zakażenia wirusowe. W opinii prof. Krzakowskiego, u chorych, u których występują takie stany, terapia niwolumabem może istotnie zwiększać ryzyko występowania działań niepożądanych.

9. Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto leczenie paliatywne (BSC) oraz terapię pembrolizumabem, który we wnioskowanym wskazaniu został niedawno zarejestrowany na terenie UE (nie jest refundowany). Zrezygnowano z przedstawiania kosztów terapii paliatywnej ponieważ obejmuje ona leczenie przeciwbólowe i przeciwdepresyjne, które najczęściej stosuje się również przy immunoterapii w zaawansowanym raku narządów głowy i szyi. Przedstawiono jedynie porównanie kosztów terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda (pembrolizumab) jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS (ang. TPS, tumour proportion score) $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej.

Koszt terapii, wg informacji zawartych we wniosku MZ, obejmuje podanie 12 fiolek leku Opdivo. We wniosku nie wskazano uzasadnienia ceny leku, aczkolwiek jest ona wyższa zarówno od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku, jak i ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku. Cena ta jest również wyższa od ceny leku proponowanej przez wnioskodawcę w AWA Opdivo 2018 oraz od cen Opdivo z ostatnich zleceń RDTL ocenianych w Agencji w 2018 roku we wskazaniach: raka języka i raka układu chłonnego szyi (ICD-10: C02.8 i ICD 10: C32.8). W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia w wariancie ceny leku Opdivo wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku.

Cenę pembrolizumabu przyjęto również wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za pierwsze półrocze 2018 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono łączne koszty terapii w dwóch wariantach cenowych leków.

Tabela 23. Dane kosztowe terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem wg cen na podstawie Obwieszczenia MZ i na podstawie komunikatu DGL

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab)* [PLN]	Keytruda (pemrolizumab) [PLN]
Koszt 1 mg leku na podstawie ceny z Obwieszczenia MZ	67,08	169,00
Koszt 1 mg leku (CHB) na podstawie ceny wg DGL	48,98	69,38
Koszt 3-mies. terapii brutto wg ceny z Obwieszczenia MZ	80 499,60	135 196,24
Koszt 3-mies. terapii brutto wg ceny z DGL	58 771,41	55 500,49

Skróty: CHB - cena hurtowa brutto, DGL - departament gospodarki lekami NFZ, MZ - Minister Zdrowia

* - przy dawkowaniu niwolumabu wg zlecenia MZ (3 mg/kg m.c.)

Koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie około 80,5 tys. złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 58,8 tys. złotych. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem 1 pacjenta wyniesie ok. 135 tys. złotych wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz około 55,5 tys. złotych na podstawie ceny wg komunikatu DGL.

W przypadku uwzględnienia dawkowania wg ChPL Opdivo (240 mg niwolumabu co 2 tygodnie) koszty 3 miesięcznej terapii wzrastają do 70,5 tys złotych przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 96,6 tys. złotych.

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

Populację docelową oszacowano na podstawie danych otrzymanych z Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2015-2017 (przyjęto wartość średnią). Do obliczeń wariantu podstawowego AWB przyjęto liczbę pacjentów, którzy wykorzystali już wszystkie dostępne refundowane opcje leczenia we wnioskowanym wskazaniu, czyli byli leczeni co najmniej 1 schematem refundowanej w Polsce chemioterapii oraz otrzymali radioterapię (6 osób). W wariantcie maksymalnym uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni jedynie refundowaną w Polsce chemioterapią (77 osób).

Ponieważ cena przyjęta we wniosku MZ przekracza cenę z aktualnego Obwieszczenia MZ, wyniki AWB obliczono na podstawie ceny z Obwieszczenia MZ z dn. 29.08.2018 roku. W związku z tym, iż aktualne dawkowanie Opdivo wg ChPL różni się od przyjętego we wniosku (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), w analizie przedstawiono również oszacowanie przy założeniu nowego dawkowania (240 mg co 2 tygodnie).

Przy założeniu, że pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wyniesie około 1,9 mln złotych w przypadku przyjęcia dawkowania zgodnie z wnioskiem MZ oraz około 2,3 mln złotych w przypadku nowego, niezależnego od masy ciała dawkowania. W wariantcie maksymalnym koszty te wyniosą odpowiednio 24,8 mln złotych oraz 29,8 mln złotych.

Tabela 24. Wpływ na budżet płatnika terapii lekiem Opdivo – wariant podstawowy i maksymalny

Koszty leku Opdivo	Dawkowanie	
	3 mg/kg mc. co 2 tygodnie	240 mg co 2 tygodnie
CHB 1 fiołki leku* [PLN]	6 708,30	
Koszt rocznej terapii 1 pacjenta dla płatnika publicznego [PLN]	321 998,40	386 398,08
Koszt rocznej terapii populacji docelowej [PLN] - wariant podstawowy	1 931 990,40	2 318 388,48
Koszt rocznej terapii populacji docelowej [PLN] - wariant maks.	24 793 876,80	29 752 652,16

Skróty: CHB - cena hurtowa brutto

*zgodnie ze Obwieszczeniem MZ z dn. 29.08.2018 r.

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);
- Prescrire International (Prescrire).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.10.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację oraz 4 zagraniczne. W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że u większości chorych jedyną metodę leczenia NPGS stanowi chemioterapia i radioterapia. Również w wytycznych zagranicznych podstawową rekomendowaną terapią w zaawansowanych stadiach raka głowy i szyi (III-IV) jest chemioterapię w połączeniu z radioterapią.

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. W Polsce refundowane w ocenianym wskazaniu są: cisplatyna, karboplatyna, 5-fluorouracyl, metotreksat, cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, etopozyd, bleomycyna, paklitaksel i docetaksel. Dodatkowo cetuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego w I linii leczenia w skojarzeniu z radioterapią.

Wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują leki stosowane w I linii lub ich kombinację. W dalszych liniach leczenia rekomendowane są również niwolumab, pembrolizumab oraz afatynib. Niwolumab jest wskazany przez rekomendację Prescrire 2017 jako opcja terapeutyczna u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po terapii opartej na pochodnych platyny.

Pembrolizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) we wrześniu 2018 roku w leczeniu nowotworów głowy i szyi u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Ma on jednak słabszą rekomendację NCCN niż NIWO w tym wskazaniu, co może wynikać z oparcia rekomendacji na wynikach badania Keynote-028, w którym populacja pacjentów z NPGS wynosiła tylko 27 osób. Z analizy referencji wytycznych NCCN 2018 wynika, że nie uwzględniają one wyników, które zostały opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego badania Keynote-040 – wieloośrodkowego, randomizowanego badania z grupą kontrolną, gdzie oceniano skuteczność pembrolizumabu w populacji 495 pacjentów z NPGS. Wyniki tego badania zostały przedstawione w rozdziale 6 niniejszego raportu.

Afatynib, podobnie jak pembrolizumab, ma słabszą od niwolumabu rekomendację w wytycznych NCCN 2018, a dodatkowo nie jest zarejestrowany w UE w ocenianym wskazaniu, w związku z czym nie może stanowić komparatora dla niwolumabu.

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.

Jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną (BSC) oraz jako komparator dodatkowy terapię pembrolizumabem, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

Odnalezione wytyczne kliniczne opisano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2013 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów narządów głowy i szyi.</p> <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. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia (CH) lub radioterapia (RT), na które szczególnie wrażliwe są raki nosowej części gardła. • 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) <u>Konflikt interesów:</u> 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.</p> <p>W terapii raka nierzekowego oraz nawrotów i przerzutów w I linii leczenia 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>W II lub dalszych liniach leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ kombinacja terapii z I linii, ○ pojedyncze leki z I linii leczenia, ○ niwolumab [1] w rakach innych niż nosogardła, ○ pembrolizumab [2A], ○ afatynib [2B]. <p><u>Siła zaleceń:</u> 1 – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu o wysokiej jakości dowody)</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2 A – <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję (w oparciu dowody niższej jakości niż 1)</i></p> <p>2 B – <i>konsensus zalecający interwencję oparty o dowody słabszej jakości</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów górnych dróg oddechowych.</p> <p>W przypadku płaskonabłonkowego raka gardła w początkowym stadium rekomendowane jest leczenie chirurgiczne lub radioterapia. W przypadku zaawansowanego stadium (stopnia III lub wyższym) rekomendowana jest radioterapia w połączeniu (lub bez) z chemioterapią.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>Prescrire 2018 (Francja) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>U pacjentów z płaskonabłonkowymi nowotworami głowy i szyi (NPGS) u których nastąpiła progresja po chemioterapii nie ma obecnie zgody co do standardu leczenia. Stosowane są: docetaksel, metotreksat, cetuksymab.</p> <p>Niwolumab jest wskazany jako opcja terapeutyczna u pacjentów z NPGS, u których nastąpiła progresja choroby po terapii opartej na pochodnych platyny, szczególnie jeżeli u pacjentów tych są przeciwwskazania do stosowania innych terapii ze względu na niepożądane zdarzenia żołądkowo-jelitowe.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (NPGS).</p> <p>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 cetuksymabie. Dodanie 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 bewacizumabu 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) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje w terapii pacjentów z nawrotem lub przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, którzy stosowali wcześniej chemioterapię.</p> <p>Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 zastosować skojarzenie paklitakselu z cetuksymabem). 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: <p>Leczenie drugiej linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaleca się immunoterapię niwolumabem [I, A] lub pembrolizumabem [II, B]. Wspomniano, że największą skuteczność leczenia obserwuje się w nowotworach wykazujących ekspresję PD-L1. jeśli nie można zastosować immunoterapii zaleca się podawanie taksanów, metotreksatu, cetuksymabu lub gemcytabiny. pacjentom w szczególnie złym stanie rekomenduje się jedynie leczenie wspomagające. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – dobrej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania</p> <p>B – umiarkowanej jakości dowody na poparcie zalecenia stosowania</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – dowody z ≥1 prawidłowym badaniem RCT</p> <p>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</p>

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

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
- Cohen 2017** Cohen E. et. Al., *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440
- 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. Zolatumumab 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.
- Prescrire 2018** Nivolumab (Opdivo) in head and neck cancer. An option after failure of platinum-based chemotherapy. *Prescrire International*. Volume 27 N, 195
- PTOK 2013** Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. *Nowotwory nablonek głowy i szyi*. 2013
- SEOM 2017** M. Pastor¹, 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).

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
- ChPL Opdivo** Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda
- EPAR Opdivo** Assessment report Invented name: OPDIVO. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0017
- Jankowska 2018** Katarzyna Jankowska, Małgorzata Śmiechura-Gańczarczyk, Wiesław Konopka. Jednostronne guzy migdałka podniebiennego – opis przypadku.
- 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.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 05.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Tonsillar Neoplasms [MeSH]	2670
2	Tonsillar Neoplasm* [Title/Abstract]	159
3	Tonsil Neoplasm* [Title/Abstract]	71
4	Cancer of Tonsil [Title/Abstract]	2
5	Tonsil Cancer* [Title/Abstract]	134
6	Tonsillar Cancer* [Title/Abstract]	217
7	Tonsil carcinoma [Title/Abstract]	50
8	Carcinoma of the Tonsil [Title/Abstract]	204
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2857
10	nivolumab [Supplementary Concept]	991
11	nivolumab [Title/Abstract]	2406
12	MDX-1106 [Title/Abstract]	4
13	ONO-4538 [Title/Abstract]	11
14	BMS-936558 [Title/Abstract]	23
15	Opdivo [Title/Abstract]	46
16	#10 RO #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2632
17	#9 AND #16	1

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 05.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'Tonsillar Neoplasms'/syn OR 'tonsillar neoplasms'	3372
2	'Tonsillar Neoplasm*':ti,ab	19
3	'Tonsil Neoplasm*':ti,ab	4
4	'Cancer of Tonsil':ti,ab	3
5	'Tonsil Cancer*':ti,ab	178
6	'Tonsillar Cancer*':ti,ab	254
7	'Tonsil carcinoma':ti,ab	61
8	'Carcinoma of the Tonsil':ti,ab	239
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3477
10	'Nivolumab'/syn	8909
11	'nivolumab':ti,ab	4678
12	'MDX-1106':ti,ab	30
13	'ONO-4538':ti,ab	111
14	'BMS-936558':ti,ab	138
15	'Opdivo':ti,ab	81
16	#10 RO #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	8909
17	#9 AND #16	8

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 05.10.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Tonsillar Neoplasms] explode all trees	17
2	"Tonsillar Neoplasm":ti,ab,kw	0
3	"Tonsillar Neoplasms":ti,ab,kw	17
4	"Tonsil Neoplasm":ti,ab,kw	0
5	"Tonsil Neoplasms":ti,ab,kw	1
6	"Cancer of Tonsil":ti,ab,kw	0
7	"Tonsil Cancer":ti,ab,kw	13
8	"Tonsil Cancers":ti,ab,kw	1
9	"Tonsillar Cancer":ti,ab,kw	5
10	"Tonsillar Cancers":ti,ab,kw	0
11	"Tonsil carcinoma":ti,ab,kw	4
12	"Carcinoma of the Tonsil":ti,ab,kw	3
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	37
14	"nivolumab":ti,ab,kw	812
15	"MDX-1106":ti,ab,kw	2
16	"ONO-4538":ti,ab,kw	17
17	"BMS-936558":ti,ab,kw	15
18	"Opdivo":ti,ab,kw	10
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	815
20	#13 AND #19	0

13.2. Diagram selekcji badań

