



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

**Opdivo (niwolumab)**

**we wskazaniu:**

wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0)  
u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem:  
nowotwór złośliwy nasady języka  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.2.2019

Data ukończenia: 23 stycznia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami 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.

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>5-FU</b>	5-fluorouracyl
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIDS</b>	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, system porządkujący leki oraz inne środki i produkty wykorzystywane w medycynie (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CTC</b>	Common Toxicity Criteria
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>DoR</b>	średnia długość czas odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ C30</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item core
<b>EORTC-H&amp;N35</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 35-item head and neck cancer module
<b>EQ-5D-3L</b>	kwestionariusz służący do oceny zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-H&amp;N</b>	wskaźnik poprawy jakości życia specyficzny dla nowotworów głowy i szyi (ang. functional assessment of cancer therapy – head and neck)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
<b>HPV</b>	wirus brodawczaka ludzkiego
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HSCT</b>	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>HuMAB</b>	ludzkie przeciwciało monoklonalne (ang. human monoclonal antibody)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IgG4</b>	immunoglobina G4
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
<b>ITT</b>	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
<b>j.m.</b>	jednostki międzynarodowe
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NIVO</b>	niwolumab
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości
<b>ORR</b>	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. overall response rates)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>p16</b>	białko będące inhibitorem kinaz cyklozależnych
<b>PD-1</b>	receptor zaprogramowanej śmierci-1 (ang. programmed death receptor 1)
<b>PD-L1, PD-L2</b>	ligandy receptora programowanej śmierci 1, 2 (ang. programmed death-ligand 1, 2)
<b>PF</b>	schemat leczenia: skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. population, intervention, comparator, outcomes, study design)
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. randomized controlled trial)
<b>RECIST</b>	kryteria oceny onkologicznych pacjentów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
<b>REK</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RT, RTH</b>	radioterapia
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
<b>TNM</b>	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. TNM Classification of Malignant Tumors)
<b>TRAEs</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
<b>TTP</b>	czas do wystąpienia progresji (ang. time to progression)
<b>UM</b>	Uniwersytet Medyczny
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. visual analog scale)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## 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 .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Wyniki.....	19
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	19
6.2.2. Skuteczność praktyczna .....	21
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	22
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej.....	23
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	25
10. Konkurencyjność cenowa .....	26
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	29
13. Piśmiennictwo .....	33
14. Załączniki.....	35
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	35
14.2. Diagram selekcji badań .....	37

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

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

02.01.2019, PLD.46434.6495.2018.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Opdivo (niwolumab) roztwór dożylny, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka

---

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (3 cykle – 6 tygodni terapii)

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab), roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4 ml we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

### Problem zdrowotny

Rak języka należy do grupy nowotworów jamy ustnej i gardła, natomiast płuca stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych. Niewielkie przerzuty w płucach na ogół nie powodują objawów. W miarę postępu choroby mogą wystąpić dolegliwości, np. ból w klatce piersiowej, duszność, krwiotoczenie, spowodowane wzrostem guza lub powikłaniami.

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

Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet. Rokowanie przerzutów nowotworowych do płuc jest najczęściej złe – większość chorych umiera w ciągu roku od ujawnienia się rozsiewu. Nieliczne długotrwałe przeżycia dotyczą nowotworów o dużej chemiowrażliwości oraz pojedynczych guzów poddanych resekcji lub radioterapii stereotaktycznej.

U pacjentów z rakiem jamy ustnej z przerzutami odległymi stosuje się indywidualne postępowanie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie chorych na nowotwory wtórne ma charakter paliatywny, a więc przede wszystkim ma na celu poprawę jakości życia (poprzez łagodzenie objawów choroby) oraz przedłużenie życia. Po leczeniu onkologicznym chorzy objęci są opieką objawową lub hospicyjną.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, szacowany czas przeżycia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem nie przekracza 3 miesięcy (prof. P. Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki UM w Lublinie).

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

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, oceniana technologia lekowa zapobiega przedwczesnemu zgonowi, a także ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia lub poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych dotyczących pacjentów z nowotworem języka dającym przerzuty do płuc leczonych niwolumabem. W związku z tym do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne, będące badaniem rejestracyjnym leku Opdivo dla wskazania rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, w którym 48,5% pacjentów miało pierwotnego raka jamy ustnej, a 47,4% raka głowy i szyi z przerzutami. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka języka.

Wyniki badania CheckMate 141 wskazują, iż terapia niwolumabem (NIVO), w porównaniu do terapii standardowej (metotreksat lub docetaksel lub cetuksymab), spowodowała istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi była dłuższa w grupie stosującej NIVO niż w grupie stosującej terapię standardową (7,7 vs 5,1 miesiąca). Między porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W grupie NIVO wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie niż w grupie standardowej terapii. Analiza jakości życia, w 21. tygodniowym okresie obserwacji w porównaniu do wartości początkowych, w grupie NIVO wykazała istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem oraz istotne kliniczne pogorszenie pod względem nasilenia objawów uczucia suchości w ustach (wg EORCT QLQ-H&N35). Natomiast w grupie stosującej standardową terapię istotną klinicznie poprawę stwierdzono w domenach takich jak: trudności z otwieraniem ust, suchość w jamie ustnej, stosowanie leków przeciwbólowych, stosowanie zgłębnika do żywienia i utraty masy ciała (wg EORCT QLQ-H&N35) oraz średnia jakość życia oceniana w skali VAS (wg EQ-5D-3L). Stosowanie standardowej terapii spowodowało istotne klinicznie pogorszenie w odniesieniu do: funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, duszności (wg skali EORCT QLQ C30), bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności

w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z uzębieniem i stosowania suplementów diety (wg EORCT QLQ-H&N35).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu CheckMate 141, w obydwu porównywanych grupach (NIVO vs standardowa terapia) obserwowano wysokie odsetki zgonów, odpowiednio: w grupie niwolumabu 55%, a w grupie stosującej standardową terapię: 70%, przy czym w obu grupach odsetek zgonów z powodu toksyczności leku wyniósł 1%.

Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) był podobny w obu porównywanych grupach, Jednakże TRAEs 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących NIVO niż terapię standardową (odpowiednio: 15% vs 37%). Częstość występowania ciężkich TRAEs była niższa w ramieniu NIVO niż w ramieniu terapii standardowej (7% vs 15%). TRAEs były rzadszą przyczyną przerwania leczenia u pacjentów stosujących NIVO niż terapię standardową (4% vs 9%). W ramieniu NIVO 4 przypadki TRAEs (zapalenie nerek; zapalenie płuc; niekontrolowana cukrzyca, przewlekła niewydolność serca i zmęczenie; podwyższona lipaza z progresywną utratą masy ciała) spowodowały przerwanie leczenia między 1. a 2. rokiem leczenia. Najczęściej występującymi TRAEs w grupie NIVO, w 24. tygodniowym okresie obserwacji, były: objawy skórne, zmęczenie, nudności, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia związane z układem pokarmowym i anemia.

Wg ChPL do najczęstszych (bardzo częstych,  $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony układu pokarmowego i wydalniczego, reakcje skórne, zaburzenia w morfologii krwi (cytopenie) i innych wynikach badań laboratoryjnych.

Wśród dodatkowo odnalezionych doniesień dotyczących bezpieczeństwa produktu Opdivo (FDA, EMA) raportowano m.in.: zaburzenia widzenia, powikłania po allogenicznym, hematopoetycznym przeszczepieniu komórek macierzystych, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

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

W opinii jednego z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, „terapia niwolumabem u chorych na raka języka z przerzutami do płuca, którzy wyczerpali wszystkie możliwości leczenia może u niektórych chorych znamienne wydłużyć czas życia, spowodować częściowe ustąpienie objawów oraz poprawić jakość życia. Powikłania terapii niwolumabem są typowe dla tej grupy immunoterapeutyków.” Natomiast drugi z ekspertów, ankietowanych przez Agencję wskazał, iż w badaniu CheckMate 141, w grupie niwolumabu „zobserwowano kliniczne pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w zakresie stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem”.

EMA w raporcie oceniającym wskazała, że skuteczność niwolumabu w populacji zgodnej z rejestracją wydaje się bezdyskusyjna. Klinicznie istotne wydłużenie spodziewanej długości życia przewyższa ryzyko związane z niwolumabem, które uznano za tolerowane i łatwe w leczeniu, z ogólnie lepszym profilem bezpieczeństwa niż alternatywy.

### **Konkurencyjność cenowa**

Koszt 6-tygodniowej (3 cykli) terapii niwolumabem wynosi ████████ PLN netto (wg zlecenia MZ) / 48,30 tys. PLN brutto (wg obwieszczenia MZ). Natomiast koszt ten alternatywnymi lekami wynosi: 14,78 tys. PLN dla cetuksymabu, od 585,14 do 1,29 tys. PLN dla docetakselu, od 374,49 do 2,81 tys. PLN dla paklitakselu, 32,77 PLN dla metotreksatu, 1,06 tys. PLN dla kapecytabiny, 67,60 tys. PLN dla pembrolizumabu, 12,50 tys. PLN dla afatynibu oraz od 234,06 do 2,46 tys. PLN dla bleomycyny.

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

Ze względu na niepewność oraz rozbieżności w oszacowaniach liczby pacjentów, u których można byłoby stosować ocenianą technologię lekową przez ekspertów klinicznych, wyliczenia kosztów terapii niwolumabem przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty 3 cykli terapii niwolumabem 1 pacjenta wynosi ████████ PLN netto wg zlecenia MZ, 48 299,76 PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 01.01.2019 r. lub 32 883,48 PLN wg komunikatu DGL za okres I-IX.2018 r.

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w leczeniu pacjentów z pierwotnym rakiem jamy ustnej z odległymi przerzutami do płuc, jako technologie alternatywne dla niwolumabu uznano: cetuksymab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat, kapecytabinę, pembrolizumab, afatynib, bleomycynę (substancje nier refundowane w Polsce w ocenianym rozpoznaniu C78.0).



Efektywność kliniczną ww. technologii alternatywnych opracowano na podstawie danych (które zweryfikowano w oparciu o źródła pierwotne) lub badań wskazanych w odnalezionych wytycznych klinicznych (szczegóły opisano w rozdz. 8 niniejszego opracowania).

Warto jednak zauważyć, jak wskazał jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce w praktyce klinicznej, jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające najprawdopodobniej będą możliwe do zastosowania u ocenianego pacjenta. Jest to zgodne z zapisami art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, które wskazują, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 20.12.2018 r., znak PLD.46434.6495.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 02.01.2019 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) roztwór dożylny 10 mg/ml, fiołki á 4 ml we wskazaniu: wtórny nowotwór układu oddechowego i pokarmowego (ICD-10: C78.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W związku z wątpliwościami dotyczącymi zleconego do oceny wskazania, wynikającymi z podanego kodu ICD-10 oraz opisu pacjenta (informacje zawarte w punktach 2 i 4 załącznika do ww. zlecenia), pismem z dnia 03.01.2019 r., znak OT.422.2.2019.JC.2 Agencja zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o potwierdzenie, że przedmiotowe zlecenie dotyczy oceny zastosowania ww. leku we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10 C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka (ICD-10 C01). Pismem z dnia 16.01.2019 r. znak PLD.46434.318.2019.AK, Minister Zdrowia potwierdził treść przedmiotowego wskazania. Jednocześnie poinformował, że wymieniony w treści wskazania pierwotnie rozpoznany nowotwór złośliwy języka miał charakter nowotworu złośliwego o typie płaskonabłonkowym.

Dotychczas substancja czynna niwolumab była oceniana w Agencji w latach: 2015, 2016, 2017 i 2018, w różnych wskazaniach. Między innymi w 2018 roku lek Opdivo (niwolumab) oceniany był w ramach programu lekowego „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie refundacją niwolumabu w ramach ww. programu lekowego [SRP 57/2018, REK 56/2018]. Lek Opdivo (niwolumab) oceniany był również w ramach programu lekowego: „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu” (2017 r.) oraz programu lekowego: „leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych” (2016 r.). Dla obu programów wydano negatywne stanowiska i rekomendacje [SRP 63/2016 i SRP 65/2016, REK 41/2016, SRP 33/2017 i SRP 34/2017, REK 23/2017].

Opdivo (niwolumab) w latach 2017 i 2018 oceniany był także w ramach RDTL, w różnych wskazaniach, m.in.:

- w roku 2017 we wskazaniu: nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych – głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie niniejszej technologii lekowej za zasadne [ORP 409/2017, REK 18/2017].
- w 2018 roku we wskazaniu: rozsiały rak języka (ICD-10: C02.8) – przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie niniejszej technologii lekowej za zasadne [ORP 230/2018, Opinia Prezesa 35/2018].
- w 2018 we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła dolnego (ICD-10: C12.0). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie niniejszej technologii lekowej za zasadne [ORP 181/2018, Opinia Prezesa 3527/2018].
- w 2018 we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie niniejszej technologii lekowej za niezasadne [ORP 181/2018, Opinia Prezesa 26/2018].
- w 2018 we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy gardła (ICD-10: C14.0). Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie niniejszej technologii lekowej za zasadne [ORP 181/2018, Opinia Prezesa 25/2018].

Ponadto, w 2018 roku dokonano ponownej oceny leku Opdivo, w stosunku do wcześniejszych stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji, w świetle zmiany dawkowania w ChPL. Rada Przejrzystości podtrzymała swoje wcześniejsze stanowiska dotyczące refundacji niwolumabu w opiniowanych wskazaniach (płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuca, czerniak (monoterapia), rak nerkowokomórkowy, klasyczny chłoniak Hodgkina oraz rak urotelialny) [OPR 325/2018].

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

- C01: nowotwór złośliwy nasady języka,
- C78.0: wtórny nowotwór złośliwy płuc.

Rak języka należy do grupy nowotworów jamy ustnej i gardła [AOTMiT OT.422.30.2018]. Płuca stanowią jedną z najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych [Szczeklik 2017].

#### Epidemiologia

Odnotowuje się około 1 100 nowych zachorowań na raka jamy ustnej rocznie, co stanowi około 0,85% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Z powodu raka jamy ustnej rocznie dochodzi do około 700 zgonów. Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka i dno jamy ustnej. Ponad 95% przypadków nowotworów jamy ustnej stanowią raki płaskonabłonkowe (zazwyczaj średnio lub wysoko zróżnicowane) [PTOK 2014].

Nowotwory złośliwe języka są rzadkimi nowotworami. Stanowią ok. 0,5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 0,1% u kobiet. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 kobiet. Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia, przy czym zachorowania u mężczyzn są 3 razy częstsze niż u kobiet [Krajowy Rejestr Nowotworów [<http://onkologia.org.pl/nowotwory-jezyka-c01-02/>]] Nie odnaleziono informacji odnoszących się do epidemiologii przerzutów do płuc u pacjentów z rakiem języka.

#### Etiologia i patogenezę

Ogromna większość guzów złośliwych jamy ustnej, w tym języka, to raki płaskonabłonkowe rogowaciejące. Rak nierogowaciejący, anaplastyczny oraz rak gruczołowo-torbielowaty występują rzadko. Stanowią one około 5% wszystkich guzów złośliwych. Guzy wywodzące się z tkanki łącznej rzadko wyrastają w jamie ustnej i na języku – mogą to być mięsak wrzecionowatokomórkowy, śluzakomięsak, chłoniak złośliwy, choroba Hodgkina, szpiczak, złośliwy guz olbrzymiokomórkowy, mięsak prążkowanokomórkowy, śródbłonniak krwionośny oraz czerniak złośliwy [AOTMiT OT.422.30.2018].

Komórki rakowe mogą się przedostawać do płuc przez naczyń krwionośne lub chłonne [Szczeklik 2017].

#### Rokowanie

Raki jamy ustnej cechuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [PTOK 2014].

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

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory języka w latach 2000-2002 1-letnie wskaźniki przeżyć wynosiły 54,9% u mężczyzn i 72,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-letnich wynosił 59,4%, wśród kobiet 66,5%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami języka w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 22,7% do 28,0%, u kobiet z 43,3% do 45,8% [Krajowy Rejestr Nowotworów [<http://onkologia.org.pl/nowotwory-jezyka-c01-02/>]]

Rokowanie przerzutów nowotworowych do płuc jest najczęściej złe – większość chorych umiera w ciągu roku od ujawnienia się rozsiewu. Nieliczne długotrwałe przeżycia dotyczą nowotworów o dużej chemiowrażliwości oraz pojedynczych guzów poddanych resekcji lub radioterapii stereotaktycznej [Szczeklik 2017].

#### Obraz kliniczny

Objawy raka jamy ustnej rozwijającego się na języku są na początku nieznaczne, co opóźnia rozpoznanie. Objawy późniejsze to owrzodzenie o uniesionych brzegach, krwawienie, narastający ból promieniujący do ucha i szyi, zaburzenia mowy i połykania, nieprzyjemny zapach z ust i ślinotok. Późne objawy obejmują zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i na końcu utratę masy ciała z powodu utrudnionego spożywania pokarmów [AOTMiT OT.422.30.2018].

Niewielkie przerzuty w płucach na ogół nie powodują objawów. W miarę postępu choroby mogą wystąpić dolegliwości (np. ból w klatce piersiowej, duszność, krwioplucie) spowodowane wzrostem guza lub powikłaniami (zamknięcie oskrzela, niedodma, zapalenie płuc).

W większości przypadków przerzuty w płucach rozpoznaje się na podstawie obrazu zmian radiologicznych w połączeniu z obecnością nowotworu złośliwego innego narządu [Szczeklik 2017].

### Leczenie i cele leczenia

U pacjentów z rakiem jamy ustnej z przerzutami odległymi stosuje się indywidualne postępowanie w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna radioterapia (RTH) lub chemioterapia (CTH) oraz leczenie objawowe).

Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. Niewielu jest także chorych z niepowodzeniami miejscowo-regionalnymi, którzy kwalifikują się do ratującej chirurgii lub powtórnej RTH radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi CTH [PTOK 2014].

Leczenie chorych na nowotwory wtórne ma charakter paliatywny, a więc przede wszystkim ma na celu poprawę jakości życia (poprzez łagodzenie objawów choroby) oraz przedłużenie życia. Po leczeniu onkologicznym chorzy objęci są opieką objawową lub hospicyjną.

Wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic oraz liczby i umiejscowienia przerzutów odległych. Leczenie chirurgiczne można rozważyć w sytuacji niewielkiego zasięgu zmian przerzutowych – pojedyncze, izolowane przerzuty. W tych przypadkach możliwe jest także zastosowanie radioterapii łagodzącej objawy. Leczenie układowe (chemioterapia) ma zastosowanie u chorych z objawami choroby w dobrym stanie ogólnym [Krajowy Rejestr Nowotworów [<http://onkologia.org.pl/nawotwory-niedokladnie-okreslone-wtorne-nieokreslonym-umiejscowieniu-nowotwory-mnogie-c76-cc80-c97/>]].

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo, roztwór dożylny, 10 mg/ml, fiolka á 4 ml*, kod EAN: 5909991220501
Kod ATC	L01XC17 (leki przeciwhistaminowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	niwolumab
Wnioskowane wskazanie	wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka
Dawkowanie	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min
Droga podania	wlew dożylny
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle (6 tygodni)
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 m. krośrodowisku 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.

\* do obrotu dopuszczone są również opakowania Opdivo: fiolka á 10 ml oraz fiolka á 24 ml.

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Opdivo]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015 r. (EMA) Dopuszczenie do obrotu we wskazaniu: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi: 28.04.2017 r.
--------------------------------------	---

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Czerniak</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerwokomórkowy</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerwokomórkowego 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 z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Rak urotelialny</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Oceniane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu dla leku Opdivo odnoszącym się do płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 2 z nich.

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

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych**

Skutki następstw raka języka z przerzutem do płuca z progresją na wcześniejsze leczenie	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
Przedwczesny zgon	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x
Niezdolność do pracy	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x
Obniżenie jakości życia	x	x

Ponadto dr Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, iż „zaawansowana postać choroby jest nieuleczalna a z racji lokalizacji – jama usta – rak języka daje wszystkie negatywne następstwa rozwiniętej w tym miejscu wznowy i ujawnienia przerzutów”.

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych**

dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
<b>Rokowania pacjentów</b>	
„Rokowania poważne, wśród chorych z rozpoznaniem raka języka 2/3 umiera z tego powodu. Rak języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% zgonów u kobiet.”	„Pacjenci na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, w tym chorzy na raka języka z przerzutami do płuca, którzy wyczerpali wszystkie możliwości leczenia mają bardzo złe rokowanie. Szacowany czas ich życia nie przekracza 3 miesięcy. Można spodziewać się, że zastosowanie u nich niwolumabu przedłuży czas życia niektórych pacjentów dwu- lub trzykrotnie. Możliwe będą także wielomiesięczne odpowiedzi na leczenie. Ponadto w niektórych przypadkach znacząco poprawi się jakość życia chorych.”
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>	
„Objawy związane ze stanem miejscowym uniemożliwiającym prawidłowe odżywianie, więc postępujące osłabienie, kacheksja nowotworowa, zagrażające krwotoki, nasilające się bóle często trudne do opanowania.”	„Chorzy na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego języka z przerzutami do płuca mają wszystkie objawy charakterystyczne dla zaawansowanego procesu nowotworowego. W szczególności występują u nich problemy z połykaniem, ból, chudnięcie, problemy z mówieniem, krwawienie z jamy ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, infekcje jamy ustnej, problemy ze słuchem, utrata funkcji społecznych, duszność, kaszel, krwiotłucie, utrata apetytu oraz inne problemy sensoryczne.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	

Ponadto dr Emilia Filipczyk-Cisarż doprecyzowała: „poprawa jakości życia z wpływem na przeżycie, bez możliwości wyleczenia”. Natomiast prof. Paweł Krawczyk zaznaczył, iż „terapia niwolumabem może przedłużyć życie niektórym chorym na płaskonabłonkowego raka języka z przerzutami do płuca oraz poprawić jakość ich życia. Terapia niwolumabem nie doprowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej”.

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej		prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	x	x		x
	Jakieś problemy z chodzeniem			x	
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x		x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x		x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x		x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x		

Ekspert/uzyskany stan		dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej		prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	<b>x</b>		<b>x</b>	<b>x</b>
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie				



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem wtórnego nowotworu płuc u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy języka dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03 stycznia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z pierwotnym nowotworem złośliwym języka z przerzutami do płuc	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	niwolumab (produkt leczniczy Opdivo), podawany dożylnie	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją;</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• opisy i serie przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe;</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryteria selekcji. W związku z powyższym do analizy zdecydowano się włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne, CheckMate 141 porównywaną 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. Badanie to obejmowało m.in. pacjentów z pierwotnym rakiem jamy ustnej (48,5% pacjentów) oraz pacjentów z przerzutami (47,4%).

Poniżej przedstawiono charakterystykę powyższego badania.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p><b>CheckMate 141</b> NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu do standardowej terapii u pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, u których wystąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimum 24,2 mies.</li> <li>• mediana czasu leczenia: 1,9 mies.</li> </ul> <p>Leczenie kontynuowano tak długo, jak długo występowały korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie było już tolerowane.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumab (NIVO): 3 mg/kg m.c., infuzja co 2 tygodnie</li> <li>• standardowa terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- metotreksat: 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub</li> <li>- docetaksel: 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub</li> <li>- cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m<sup>2</sup> p.c., kolejne: 250 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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);</li> <li>• ≥18 lat;</li> <li>• stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1 (zakres skali: 0-5, gdzie wyższa punktacja oznacza większą niepełnosprawność);</li> <li>• prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz szpiku kostnego;</li> <li>• możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST, w wersji 1.1. za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;</li> <li>• możliwy do określenia status HPV dla nowotworu w ustnej części gardła (p16+/p16-);</li> <li>• możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1;</li> <li>• wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją;</li> <li>• terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych;</li> <li>• histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego;</li> <li>• poważne lub niekontrolowane choroby towarzyszące;</li> <li>• nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone);</li> <li>• aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów);</li> <li>• pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• 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;</li> <li>• chemioterapia, radioterapia, stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) w wywiadzie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 361</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIVO: 240,</li> <li>• Standardowa terapia: 121.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS),</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

\* Wyniki skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

W badaniu CheckMate 141 umiejscowienie pierwotnego guza w jamie ustnej stwierdzono u 48,5% pacjentów włączonych do badania (w grupie NIVO: 108 pacjentów (45,0%), w grupie terapii standardowej: 67 (55,4%)). Przerzuty stwierdzono u 47,4% populacji (w grupie NIVO: 112 pacjentów (46,7%), w grupie terapii standardowej: 59 pacjentów (48,8%)).

#### Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Jakość badania CheckMate 141 analitycy Agencji ocenili na podstawie ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyk oceniono na niskie, jedynie ze względu na brak zaślepienia, ryzyko związane z wykonaniem i detekcją oceniono na wysokie, a ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji oceniono na niejasne (w publikacji nie odniesiono się do tej kwestii).

Tabela 9. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowa- nia	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
CheckMate 141	niskie	niejasne	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonego badania:

- w badaniu CheckMate 141 związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był przez badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie sposobu oceny tego związku;
- w badaniu CheckMate 141 miało miejsce 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 NIVO 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.

Włączone do niniejszego opracowania badanie CheckMate 141 obejmowało szerszą populację pacjentów niż oceniana w niniejszym opracowaniu. W badaniu tym nie wskazano odsetka pacjentów z pierwotnym rakiem języka. Ponadto, wskazano jedynie ogólną liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty, bez wskazania ich lokalizacji. Wyniki podawano łącznie dla pacjentów z nawrotową i przerzutową chorobą.

## 6.2. Wyniki

### 6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### Skuteczność

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności (CheckMate 141)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	NIVO N=240	Standardowa terapia N=121	HR (95% CI)	Wartość p
OS (95% CI)	24. mies.	7,7 (5,7-8,8)	5,1 (4,0-6,2)	0,68 (0,54-0,86)	bd
Częstość OS (95% CI)		16,9% (4%-22,0%)	6,0% (2,7%-11,3%)	-	-
PFS (95% CI), mediana [mies.]	12. mies.	2,0 (1,9-2,1)	2,3 (1,9-3,1)	0,89 (0,70-1,13)	p=0,32
	24. mies.	bd	bd	0,87 (0,68-1,11)	bd

W badaniu CheckMate 141 wykazano, iż w 24. miesięcznym okresie obserwacji, u pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi stosowanie NIVO, w porównaniu do terapii standardowej, spowodowało 32%, istotną statystycznie, redukcję ryzyka zgonu. W grupie NIVO mediana OS wyniosła 7,7 miesiąca, natomiast u stosujących terapię standardową: 5,1 miesiąca. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie odnoszących się do PFS pomiędzy porównywanymi grupami w 12. i 24. miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności w  $\geq 24$ . miesięcznym okresie obserwacji (CheckMate 141)

Punkt końcowy*	NIVO N=240	Standardowa terapia N=121	OR (95% CI)	Wartość p
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)**, n (%) [95% CI]	32 (13,3%) [9,3-18,3]	7 (5,8%) [2,4-11,6]	<b>2,49 (1,07-5,82)</b>	<b>p=0,03</b>
Odpowiedź całkowita [n (%)]	7 (2,9%)	1 (0,8%)	3,61 (0,44; 29,64)^	p=0,23^
Odpowiedź częściowa [n (%)]	25 (10,4%)	6 (5,0%)	2,23 (0,89; 5,59)^	p=0,09^
Progresja choroby [n (%)]	99 (41,3%)	42 (34,7%)	1,32 (0,84; 2,08)^	p=0,23^
Stabilna choroba [n (%)]	55 (22,9)^	43 (35,5%)	<b>0,54 (0,33; 0,87)^</b>	<b>p=0,01^</b>
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres)	9,7 (2,8-32,8+)	4,0 (1,5-11,3)	-	-

\* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.; \*\* odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych; ^ oszacowania własne analityków Agencji

Analiza danych z badania CheckMate 141, dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24,2 miesiąca terapii, wskazała na statystycznie istotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51; p=0,03) oraz większą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54, p=0,01) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi grupami.

W grupie NIVO mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi – 9,7 miesiąca. W grupie stosującej standardową terapię wartości te wynosiły odpowiednio: 2 miesiące i 4 miesiące.

Jakość życia w badaniu CheckMate 141 oceniano w oparciu o trzy kwestionariusze (w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 21 tygodni):

- EORTC QLQ C30 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIVO nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian względem wartości początkowych dla żadnej z ocenianych domen. W grupie stosującej standardową terapię stwierdzono istotne klinicznie pogorszenie: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego i duszności, natomiast dla pozostałych domen zmiany były nieistotne klinicznie.
- EORTC-H&N35 (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów): w grupie NIVO zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej oraz istotną klinicznie poprawę w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i w spadku masy ciała w związku z leczeniem. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię istotną klinicznie pogorszenie jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego stwierdzono w zakresie: bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z uzębieniem i stosowania suplementów diety, stwierdzono też istotne klinicznie poprawę w zakresie: otwierania ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, zgłębnika do karmienia oraz utraty masy ciała.
- EQ-5D-3L (jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 7 punktów): w grupie NIVO nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian jakości życia w porównaniu z wartościami początkowymi w wizualnej skali analogowej VAS. Natomiast w grupie stosującej standardową terapię poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie. W obu porównywanych grupach pacjenci najczęściej zgłaszali występowanie bólu/dyskomfortu (NIVO: 56%, standardowa terapia: 86%).

## Bezpieczeństwo

Tabela 12. Analiza bezpieczeństwa (CheckMate 141)

Punkt końcowy	NIVO N=236		Standardowa terapia N=111	
	Jakikolwiek stopień nasilenia n(%)	Stopień nasilenia 3. lub 4. n(%)	Jakikolwiek stopień nasilenia n(%)	Stopień nasilenia 3. lub 4. n(%)
Zgony ogółem, 12 mies. obs.	133 (55,4%)		85 (70,2%)	
Zgony związane z leczeniem, 24 mies. obs.	2 (0,8%*)		1 (0,8%*)	

Punkt końcowy	NIVO N=236		Standardowa terapia N=111		
	Jakikolwiek stopień nasilenia n(%)	Stopień nasilenia 3. lub 4. n(%)	Jakikolwiek stopień nasilenia n(%)	Stopień nasilenia 3. lub 4. n(%)	
TRAEs ogółem, 24 mies. obs.	146 (61,9%)	36 (15,3%)	88 (79,3%)	41 (36,9%)	
Częstość ciężkich TRAEs, 24 mies. obs.	7,2%	bd	15,3%	bd	
TRAEs występujące u co najmniej 15% pacjentów, 24 mies. obs.	zmęczenie	37 (15,7%)	5 (2,0%)	20 (18,0%)	3 (2,7%)
	nudności	22 (9,3%)	0	23 (20,7%)	1 (0,9%)
	anemia	12 (5,1%)	3 (1,3%)	19 (17,1%)	6 (5,4%)
	astenia	10 (4,2%)	1 (0,4%)	17 (15,3%)	2 (1,8%)
Przerwanie leczenia z powodu TRAEs, 24 mies. obs.	4,2%	bd	9,0%	bd	

\* Obliczenia własne analityków Agencji

W badaniu CheckMate 141 w grupie NIVO raportowano 55% zgonów ogółem i 1% zgonów z powodu toksyczności leku (każdy z powodu zapalenia płuc i hiperkalcemii), natomiast w grupie stosującej terapię standardową notowano odpowiednio: 70% i 1% (z powodu związanego z leczeniem zapalenia infekcji płuc).

Odsetek TRAEs, zarówno w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w 3. lub 4. stopnia, wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących NIVO niż terapię standardową (jakikolwiek stopień nasilenia odpowiednio: 62% vs 79%, 3. lub 4. stopień nasilenia odpowiednio: 15% vs 37%). Częstość występowania ciężkich TRAEs była niższa w ramieniu NIVO niż w ramieniu terapii standardowej (7% vs 15%). TRAEs były rzadszą przyczyną przerwania leczenia u pacjentów stosujących NIVO niż terapię standardową (4% vs 9%). W ramieniu NIVO 4 przypadki TRAEs (zapalenie nerek; zapalenie płuc; niekontrolowana cukrzyca, przewlekła niewydolność serca i zmęczenie; podwyższona lipaza z progresywną utratą masy ciała) spowodowały przerwanie leczenia między 1. a 2. rokiem leczenia.

Większość TRAEs wystąpiło w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii. W grupie NIVO TRAEs były raportowane u 19,5% pacjentów w pierwszych 6 miesiącach leczenia, 2,5% pacjentów w okresie od 6. do 12. miesiąca leczenia oraz u 1,7% pacjentów po 12. miesiącach leczenia. U 6 pacjentów z TRAEs w 3. stopniu nasilenia pierwszy epizod TRAEs stwierdzono po 12. miesiącach terapii: u 4 pacjentów w grupie NIVO (były to: hiperlipazemia i hiperamylazemia; hiponatremia; pogorszenie cukrzycy; zwiększenie lipazy i zmniejszenie masy ciała) oraz u 2 pacjentów stosujących terapię standardową (były to: niedoczynność tarczycy oraz zwiększone stężenie aminotransferaza asparaginianowa).

## 6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 13. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
<p>„Na podstawie analizy Badania Checkmate 141, w którym zastosowano Nivolumab w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia preparatami platyny w zaawansowanych nowotworach z grupy „głowa i szyja” uzyskano poprawę ogólnego przeżycia i PFS. W ocenie kwestionariusza EORTC QLQ-H&amp;N35 stwierdzono w 9 i 15 tygodniu na programie z Nivolumabem w nowotworach „Głowa i Szyja” istotną poprawę kliniczną jakości życia w związku z koniecznością stosowania leków przeciwbólowych, poprawę w zakresie masy ciała.</p> <p>Ponieważ w/w grupa nowotworów stanowi jeden z najpoważniejszych problemów w poprawie jakości życia chorych z chorobą zaawansowaną, wprowadzenie preparatów, które mają wpływ na poprawę tych dolegliwości ma istotne znaczenie. Zapewnienie godnego życia chorym z chorobą nieuleczalną.”</p>	<p>„Nivolumab jest skuteczniejszy od dotychczas stosowanego leczenia II linii u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi (w tym przede wszystkim raka jamy ustnej, w tym raka języka) w zakresie przedłużenia przeżycia całkowitego i czasu trwania odpowiedzi. W przypadku wyczerpania możliwości stosowania chemioterapii, niwolumab jako zupełnie inna metoda leczenia nadal może okazać się efektywny u takich chorych, a odsetek odpowiedzi na terapię niwolumabem powinien wynosić około 13%. Ponadto w niektórych przypadkach znacząco poprawi się jakość życia chorych. Możliwość samoistnej regresji choroby oraz poprawa jakości życia w przypadku stosowania BSC i obserwacji praktycznie nie istnieją.”</p>

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Opdivo do bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych niwolumabu należą: neutropenia<sup>1</sup>; biegunka, nudności; wysypka, świąd; uczucie zmęczenia; zwiększenie aktywności: AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, lipazy, amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

Natomiast częstymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działaniami niepożądanymi tego leku były: zakażenia górnych dróg oddechowych; reakcja związana z wlewem dożylnym<sup>2</sup>, nadwrażliwość<sup>2</sup>; niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy; zmniejszenie apetytu; neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy; nadciśnienie; zapalenie płuc<sup>1,2</sup>, duszność<sup>1</sup>, kaszel; zapalenie jelita grubego<sup>1</sup>, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach; bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie; bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów; gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy); zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia<sup>2</sup>, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano: odrzucenie przeszczepionego narządu litego, zespół Vogta-Koyanagi-Harady (częstość nieznana). Natomiast zespół rozpadu guza (częstość nieznana) notowano zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W dniu 04.01.2019 r. przejrano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Opdivo.

W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych, które już uwzględniono w aktualnej ChPL produktu Opdivo (czyli: wysypka (w tym pemfigoid), świąd, odrzucenie przeszczepionego narządu litego, zespół rozpadu guza, zapalenie mózgu, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Jonsona, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, rabdiomioliza, zespół Vogt-Koyanangi-Harada).

Ponadto na stronie FDA odnaleziono nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Opdivo takie jak: toksyczność oczna, obejmująca utratę widzenia (w tym ciężką utratę widzenia) i odwarstwienie siatkówki [FDA I-III.2017, IV-VI.2017a], powikłania po allogenicznym, hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [FDA IV-VI.2017b]. Na stronie EMA odnaleziono także informacje, że po zastosowaniu niwolumabu notowano przypadki: rogowiaka kolczystokomórkowego [PRAC VI.2018], pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [PRAC V.2018], choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym hematopoetycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [PRAC III.2018].

<sup>1</sup> Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

<sup>2</sup> Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

## 8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej

Poniższe informacje opracowano na podstawie danych (które zweryfikowano w oparciu o źródła pierwotne) lub badań wskazanych w odnalezionych wytycznych klinicznych.

**Cetuksymab** oceniono w badaniu II fazy Vermorkeń 2007, obejmującym 103 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym lub z przerzutami, po progresji na terapii opartej o platynę (nie podano szczegółów odnośnie raka języka czy przerzutów do płuc). W fazie badania, w której stosowano monoterapię cytukuksymabem<sup>3</sup> wskaźnik ogólnej odpowiedzi wyniósł 13%, kontroli choroby – 46%, a mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 70 dni. W fazie, w której stosowano kombinację terapii cetukuksymabu z platyną<sup>4</sup> wskaźnik odpowiedzi wyniósł 0%, kontroli choroby – 26%, a mediana TTP – 50 dni. Mediana OS wyniosła 178 dni. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zdarzenia skórne, szczególnie wysypka (49%, głównie 1-2 stopnia) w fazie monoterapii. Obserwowano 1 zgon związany z leczeniem (reakcja w wyniku infuzji).

**Docetaksel** oceniono w badaniu II fazy Catimel 1994, obejmującym 40<sup>5</sup> pacjentów z zaawansowanym i/lub nawracającym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi (ok 50% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 27,5% przerzuty). Obserwowano 10 odpowiedzi częściowych i 2 – całkowite, a wskaźnik odpowiedzi wyniósł 32% (95% CI: 17-47%). Nie obserwowano różnic w odpowiedzi ze względu na chorobę miejscową i z przerzutami. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: łysienie (90%), astenia (69%) i krótko trwająca neutropenia (87% 3-4 stopnia). 54% pacjentów doświadczyło skórnych zdarzeń niepożądanych, 23% - reakcji nadwrażliwości, a 31% – obrzęku obwodowego.

W otwartym badaniu RCT II fazy Guardioli 2004 porównano docetaksel (n=37) z metotreksatem (n=20) w populacji z nawracającym rakiem głowy i szyi (ok 30% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 51% dalekie przerzuty). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy w grupie docetakselu – 27% (95% CI: 22-32%) w porównaniu do metotreksatu – 15% (95% CI: 11-19%). Mediana OS wyniosła 3,7 miesiąca w grupie docetakselu i 3,9 miesiąca w grupie metotreksatu, a mediana TTP wyniosła odpowiednio: 1,97 (zakres: 1-19) miesiąca vs 1,5 (zakres: 1-12) miesiąca. Pacjenci leczeni docetakselem doświadczyli następujących zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia: neutropenii (12,5%) z gorączką neutropeniczną u 1 pacjenta, anemii (19%), zapalenia błon śluzowych (9%) i zdarzeń związane z paznokciami (9%). W ramieniu metotreksatu pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia takich jak: anemia (15%) i zapalenie błon śluzowych (5%).

**Paklitaksel** oceniono w prospektywnym badaniu Grau 2009, obejmującym 60 pacjentów z nowotworem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami, opornych na chemioterapię opartą o platynę (ok 25% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 30% przerzuty do płuc). Częściowa odpowiedź i stabilna choroba wystąpiły u odpowiednio: 43,3% i 15% pacjentów. Mediana czasu do progresji, u osób które odpowiedziały na terapię wyniosła: 6,2 (95% CI: 3,7; 8,6) miesiąca, a mediana OS, w tej grupie pacjentów – 8,5 (95% CI: 5,7; 11,2) miesiąca (oraz 5,2 miesiąca u wszystkich pacjentów). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: leukopenia (26,6%), anemia (43,3%), zmęczenie (36,7%), łysienie (18,3%), wysypka/łuszczenie (13,3%), zakrzepowe zapalenie żył (6,7%).

**Metotreksat** w porównaniu z gefitynibem oceniono w randomizowanym badaniu III fazy Simon 2009 (zaślepiano dawki gefitynibu), do którego włączono pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami po radykalnej radioterapii (ok 25% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 30% przerzuty do płuc). W badaniu uwzględniono 486 pacjentów, z których 161 przydzielono do grupy metotreksatu, a 158 i 167 – odpowiednio do grupy gefitynibu w dawce 250 mg lub 500 mg/dzień. Mediana OS wyniosła 6,7 miesiąca w grupie metotreksatu oraz 5,6 lub 6,0 miesięcy w grupie gefitynibu odpowiednio 250 mg lub 500 mg. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł 3,9% w grupie metotreksatu oraz 2,7% lub 7,6% w grupie gefitynibu 250 mg lub 500 mg. Wskaźnik poprawy jakości życia wg FACT-H&N wyniósł 6% w grupie metotreksatu oraz 13,4% lub 18% w grupie gefitynibu. Nie obserwowano niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem krwawień związanych z guzem w grupie gefitynibu (8,9-11,4%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3-5 stopnia były: zapalenia błony śluzowej (10%), wzrost aminotransferaz (7,5%) w grupie metotreksatu oraz ból nowotworowy (4,9%), zmęczenie, czy dysfagia (3,4%), w grupie gefitynibu.

W RCT Forastiere 1992 oceniono metotreksat (n=88) w porównaniu do schematów: cisplatyna+fluorouracyl (n=87) i karboplatyna+fluorouracyl (n=86) w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi,

<sup>3</sup> Odpowiedzi nie oceniono u 18 pacjentów (17%) z powodu słabego lub brakującego zdjęcia.

<sup>4</sup> Odpowiedzi nie oceniono u 25 pacjentów (47%) z powodu słabego lub brakującego zdjęcia.

<sup>5</sup> W ocenie odpowiedzi analizowano 37 pacjentów (1 nie otrzymał leku, 1 utracono z obserwacji po pierwszej dawce leku, 1 nie miał zmian mierzalnych po zewnętrznym przeglądzie), a w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 39 pacjentów (1 pacjent nie otrzymał docetakselu, ze względu na szybką progresję choroby wymagającą radioterapii).

miejscowo-nawracającym lub z przerzutami (nie podano szczegółów odnośnie raka języka czy przerzutów do płuc). Wskaźnik całkowitej i częściowej odpowiedzi wyniósł 10% dla metotreksatu, 32% dla schematu z cisplatyną i 21% dla schematu z karboplatyną. Mediana przeżycia była podobna w porównywanych grupach (odpowiednio: 5,6 miesiący vs 6,6 miesiąca vs 5,0 miesiąca). Zdarzenia niepożądane hematologiczne i niehematologiczne występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie metotreksatu w porównaniu do cisplatyny+fluorouracyl. Nie wykazano różnic znamienych statystycznie dla metotreksatu w porównaniu z karboplatyną+fluorouracyl.

**Kabecytabinę** oceniono w badaniu fazy II Martinez-Trufero 2010 obejmującym 40 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, miejscowym i/lub nawracającym z przerzutami, wcześniej leczonych terapią opartą na platynie (w tym pacjenci z pierwotnym rakiem ustnej części gardła, ok 30% pacjentów miało przerzuty do płuc). Mediana TTP wyniosła 4,8 (95% CI: 3,2; 6,3) miesiąca, a mediana OS – 7,3 (95% CI: 3,0; 11,6) miesiąca. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł 24,2%. Hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 raportowano u 6 pacjentów. Najczęstszymi, niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: astenia (12,5%), zespół dłoniowo-podeszwy (10%), zapalenie błon śluzowych (10%), dysfagia (10%) i biegunka (7,5%).

**Pembrolizumab** początkowo badano w dawce 10 mg/kg podawanej co 2 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami w badaniu fazy Ib KEYNOTE-012 (publikacja Seiwert 2016). W badaniu tym wykazano klinicznie istotne działanie przeciwnowotworowe u pacjentów z pozytywnym PD-L1. Niższą, stałą dawkę pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) oceniano w powiększonej kohorcie 132 pacjentów z nowotworem głowy i szyi nawracającym lub z przerzutami bez względu na status PD-L1 w badaniu (publikacja Chow 2016; ok 45% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, nie podano odsetka dla przerzutów). W badaniu tym 82% pacjentów otrzymywało wcześniej  $\geq 1$  terapię systemową w kierunku nawracającej choroby lub przerzutów. W 6 miesiącu wskaźnik OS wyniósł 59%, PFS – 23%, a odpowiedzi całkowitej – 18%. Obserwowana odpowiedź wydawała się trwała, chociaż okres obserwacji był ograniczony (mediana 9 miesięcy). Biorąc pod uwagę komórki nowotworowe i odporne wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z pozytywnym PD-L1 ( $\geq$  ekspresja) był istotnie statystycznie większy niż u pacjentów z negatywnym PD-L1 (odpowiednio: 22% vs 4%,  $p=0,021$ ), a odpowiedzi były obserwowane bez względu na chorobę związaną z HPV lub niezwiązaną z HPV. Zdarzenia niepożądane w jakimkolwiek stopniu wystąpiły u 62% pacjentów, a w stopniu 3-4 u 9% pacjentów. Nie obserwowano żadnego zgon związanego z leczeniem.

W badaniu fazy II KEYNOTE-055 (publikacja Bauml 2017) pembrolizumab badano u 171 dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, którzy mieli progresję po leczeniu platyną i cetuksymabem (ok 58% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, nie podano odsetka dla przerzutów). Mediana PFS wyniosła 2,1 miesiąca, a mediana OS – 8 miesięcy. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 16% (95% CI: 11-23%), a mediana długości odpowiedzi wyniosła 8 miesięcy (zakres 2-12 miesiąca). W czasie analizy 109 pacjentów (65%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a 26 (15%) – zdarzeń 3-4 stopnia. 7 pacjentów (4%) przerwało leczenie i miał miejsce 1 zgon związany z leczeniem.

**Afatynib** oceniono w badaniu otwartym RCT LUX-Head & Neck 1 (publikacja Machiels 2015) obejmującym dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, nawracającym i/lub z przerzutami, na lub po progresji na chemioterapię opartą o platyny (ok 32% miało pierwotnego raka ustnej części gardła, a ok 48% przerzuty do płuc). Do badania włączono 483 pacjentów, z których 322 przydzielono do grupy afatynibu, a 161 do – metotreksatu. Po medianie okresu obserwacji 6,7 miesiąca (IQR: 3,1; 9,0) mediana PFS była dłuższa w grupie afatynibu niż w grupie metotreksatu (2,6 miesiąca [95% CI: 2,0; 2,7] vs 1,7 miesiąca [95% CI: 1,5; 2,4]; HR=0,80 [95% CI: 0,65; 0,98,  $p=0,030$ ]<sup>6</sup>. Mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI: 6,1; 7,7) w grupie afatynibu i 6,0 miesiąca (95% CI: 5,2; 7,8) w grupie metotreksatu (HR=0,96 [95% CI: 0,77; 1,19],  $p=0,70$ ). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 związanymi z leczeniem były: wysypka lub trądzik (odpowiednio w grupie afatynibu: 31/320 [10%] vs w grupie metotreksatu: 0/160 [0%]), biegunka (9% vs 2%), zapalenie jamy ustnej (6% vs 8%), zmęczenie (6% vs 3%) i neutropenia (<1% vs 7%); poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44 (14%) pacjentów w grupie afatynibu i 18 (11%) w grupie kontrolnej.

W wytycznej polskiej nie podano dokładnych danych, na podstawie których można byłoby zidentyfikować badanie, w którym oceniono **bleomycynę**. Mimo to w tejże wytycznej podano, że po leczeniu monoterapią odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił ok 20%. W ChPL Bleomedac podano, że bardzo częstymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) były: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (najcięższym było śródmiąższowe zapalenie płuc), zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, natomiast częstymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

<sup>6</sup> Wyniki PFS dla predefiniowanych podgrup: grupa chorych z rakiem ustnej części gardła (n=153): HR=0,99 (95% CI: 0,68; 1,44), grupa chorych z przerzutami (n=64): HR=1,18 [95% CI: 0,65; 2,14], grupa chorych z nawracającą chorobą z przerzutami: HR=0,81 [95% CI: 0,60; 1,10].



## 9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Opdivo został zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że skuteczność niwolumabu w ww. wskazaniu wydaje się bezdyskusyjna. Wydłużenie przeżycia całkowitego w związku z zastosowaniem ocenianej terapii w porównaniu z różnymi alternatywami jest klinicznie istotne. Wzrost w spodziewanej długości życia przewyższa ryzyko związane z niwolumabem, które uznano za tolerowane i łatwe w leczeniu, z ogólnie lepszym profilem bezpieczeństwa niż alternatywy [AR EMA Opdivo 2017].

**Tabela 14. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów**

dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
<p>„Analiza badania klinicznego Checkmate 141 wykazała w ocenie kwestionariusza EORTC QLQ-H&amp;N35 w grupie z Nivolumabem zaobserwowano kliniczne pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w zakresie stosowania leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem.</p> <p>R.L. Ferris, G. Blumenschein et al: „Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of Head and Neck” –The New England Journal of Medicine;October 9 2016</p> <p>Robert L. Ferris et al “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” Oral Oncology81(2018)45-51</p> <p>Harrington KJ “Nivolumab versus standard single-agent therapy of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck CheckMate141: health-related quality-of-life results from a randomized phase 3 trial” Lancet Oncology2017Aug 18(8):1104-1115”</p>	<p>„Terapia niwolumabem u chorych na raka języka z przerzutami do płuca, którzy wyczerpali wszystkie możliwości leczenia może u niektórych chorych znamienne wydłużyć czas życia, spowodować częściowe ustąpienie objawów oraz poprawić jakość życia. Powikłania terapii niwolumabem są typowe dla tej grupy immunoterapeutyków. Są to najczęściej powikłania związane ze zjawiskami autoimmunologicznymi i autoagresją, takie jak autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego (biegunki), śródmiąższowe zapalenia płuc, niedoczynność przysadki i inne. Powikłania te występują najczęściej w stopniu 1-2 wg CTC i nie wymagają odstawienia leczenia. Poważne powikłania terapii w stopniu 3-4 zdarzają się u kilku procent chorych i mogą wymagać zakończenia leczenia (np. śródmiąższowe zapalenia płuc, hepatotoksyczność). Zgony z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc mogą zdarzyć się sporadycznie.”</p>

## 10. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne dla niwolumabu uznano: cetuksymab, docetaksel, paklitaksel, metotreksat, kapecytabinę, pembrolizumab, afatynib, bleomycynę. Według informacji podanych w obwieszczeniu MZ są to substancje czynne nier refundowane w Polsce w ocenianym rozpoznaniu C78.0 (wtórny nowotwór złośliwy płuc).

Poniżej podano koszty leczenia ocenianą technologią i alternatywnymi technologiami lekowymi. Koszt i dawkowanie dla niwolumabu przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu MZ. Dodatkowo podano koszt z uwzględnieniem ceny niwolumabu z aktualnego obwieszczenia MZ z dnia 01.01.2019 r. Koszty technologii alternatywnych oszacowano na podstawie dawkowania z właściwych badań (opisanych w rozdziale 8 niniejszego opracowania) lub ChPL oraz cen brutto (wysokość limitu finansowania) z aktualnego obwieszczenia MZ. Wyliczenia przeprowadzono dla 6 tygodni leczenia, które odpowiadają 3 cyklom terapii niwolumabem wskazanym w zleceniu MZ. Założono, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,72 m<sup>2</sup>.

W poniższej tabeli podano jedynie koszty porównywanych substancji czynnych, trzeba mieć na uwadze, że niektóre z nich mogą być stosowane także w kombinacji z innymi lekami (patrz tabela 17 niniejszego opracowania).

**Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnych**

Parametry	Opdivo (niwolumab)	Erbix (cetuksymab)	Docetaxel Ebewe / Accord (docetaxel)	Paclitaxel Kabi / Ebewe / Accord, Sindaxel (paklitaksel)	Methotrexat-Ebewe (metotreksat)	Capecitabine Accord / Actavis / Glenmark, Ecansya, Symloda, Xeloda (kapecytabina)	Keytruda (pembrolizumab)	Giotrif (afatynib)	Biomedac (bleomycyna)
Dawkowanie	240 mg co 14 dni	wg badania Vermorken 2007 <sup>B</sup>	wg badania Catimel 1994 lub Guardioli 2004 <sup>C</sup>	wg badania Grau 2009 <sup>F</sup>	wg badania Forastiere 1992 <sup>G</sup>	wg badania Martinez Trefero 2010 <sup>H</sup>	wg badania Chow 2016 i Bauml 2017 <sup>I</sup>	wg badania Machiels 2015 <sup>J</sup>	wg ChPL Biomedac <sup>H</sup>
Cena leku za opakowanie [zł]	██████████ (40 mg) - 1 fiołka <sup>A</sup> wg zlecenia MZ (netto) / 2 683,32 wg obwieszczenia MZ (brutto)	4 479,30 (500 mg), 895,86 (100 mg) - 1 fiołka	34,02-62,37 (20mg), 136,08-249,48 (80 mg), 272,16-498,96 (160 mg) - 1 fiołka	15,31-42,78 (30 mg), 51,03-113,40 (100 mg), 76,55-153,09 (150 mg), 885,65 (260 mg), 76,55-153,09 (300 mg), 272,16 (600 mg) - 1 fiołka	396,90 (5000 mg) - 1 fiołka	79,27 (150 mg x 60 szt.), 158,53 (300 mg x 60 szt.), 528,44 (500 mg x 120 szt.)	16 899,53 (100 mg), 8 449,76 (50 mg) - 1 fio ka	8 334,90 (20, 30 i 40 mg x 28 tabletek)	102,06 (15 000 IU) - fiołka
Koszt 6 tygodni terapii [zł]	██████████ wg zlecenia MZ / 48 299,76 wg obwieszczenia MZ*	14 781,69 (za ilość zużytych mg)	585,14-1 287,32 <sup>D</sup> (za ilość zużytych mg)	374,49-2 812,50 <sup>D</sup> (za ilość zużytych mg)	32,77 (za ilość zużytych mg)	1 060 (za ilość zużytych mg)	67 598,12*	12 502,35 (za ilość zużytych tabletek)	234,06-2 457,60 (za ilość zużytych IU)

\* ilość zużytych miligramów jest równa ilości zużytych opakowań.

<sup>A</sup> opakowanie zawiera 1 fiołkę leku: 4 ml po 10 mg/ml.

<sup>B</sup> dawka początkowa: 400 mg/m<sup>2</sup>, następnie co tydzień 250 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>C</sup> odpowiednio: 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (publ kacja Catimel 1994) lub 40 mg/m<sup>2</sup> co 1 tydzień (Guardiola 2004).

<sup>D</sup> podano zakres kosztów przy uwzględnieniu najniższych i najwyższych cen substancji.

<sup>F</sup> 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień.

<sup>G</sup> 40 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co tydzień.

<sup>H</sup> 1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie, doustnie w dniach 1-14 co 21 dni.

<sup>I</sup> 200 mg co 3 tygodnie.

<sup>J</sup> dawka wstępna 40 mg/dziennie, wzrastała do 50 mg/dziennie po  $\geq 4$  tygodniach leczenia, jeżeli zdarzenia niepożądane związane z lekiem były minimalne. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. stopnia lub wybranych zdarzeń 1-2 stopnia afatynib w dawce 10 mg redukowano do minimum 20 mg/d. Do obliczeń przyjęto, że pacjent przyjmuje codziennie 40 mg leku, czyli w szacowanych okresie zużyje 42 tabletki.

<sup>H</sup> domięśniowo lub dożylnie  $10-15 \times 10^3$  j.m./m<sup>2</sup> raz lub dwa razy na tydzień. Leczenie można kontynuować w kolejnych tygodniach lub, co jest powszechniejsze, w odstępach 3-4 tygodni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki skumulowanej  $400 \times 10^3$  j.m. W infuzji dożylniej  $10-15 \times 10^3$  j.m./m<sup>2</sup> na dobę (trwającej 6-24 godzin) w ciągu 4 do 7 kolejnych dni, co 3 do 4 tygodni.

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczebność populacji docelowej (tj. liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby niwolumab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi: od kilku do kilkunastu osób rocznie w skali całego kraju lub „ok. 100 rocznie?”.

Z uwagi na niepewność oraz rozbieżności w ww. oszacowaniach ekspertów klinicznych, poniższe wyliczenia przedstawiono na jednego pacjenta.

Koszty terapii niwolumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 cykli leczenia wynosi ██████ PLN netto. W drugim wariantcie zastosowano cenę niwolumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 01.01.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 cykli leczenia wyniósł 48 299,76 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 3 cykli leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-IX.2018 r., przy której wyniósł on 32 883,48 PLN.

Tabela 16. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Koszt niwolumabu [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto) <sup>A</sup>	na podstawie komunikatu NFZ <sup>B</sup>
na 1 pacjenta za 3 cykle (6 tygodni) terapii	██████	48 299,76 <sup>B</sup>	32 883,48
na 1 pacjenta za roczną terapię	██████████	418 597,92	284 990,16

<sup>A</sup> uwzględniono wysokość limitu finansowania wg obwieszczenia MZ.

<sup>B</sup> komunikat DGL za okres styczeń-wrzesień 2018 r.

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego we wtórnym nowotworze złośliwym płuc u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka, w dniu 03.01.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

**Tabela 17. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem języka z przerzutem do płuca**

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p><b>PTOK 2014 (Polska)</b></p>	<p>U chorych z rakiem ustnej części gardła z przerzutami odległymi (cecha M1) podaje się paliatywną chemioterapię lub radioterapię, lub leczenie objawowe. Decyzja jest podejmowana z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji (np. stopień sprawności chorego, dolegliwości i zróżnicowanie raka). Chemioterapia stwarza możliwość uzyskania korzyści terapeutycznej u chorych w dobrym stopniu sprawności (szczególnie w przypadku raków nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych).</p> <p><u>Leczenie rozległych nawrotów miejscowych i regionalnych oraz przerzutów do narządów odległych</u></p> <p>Przerzuty w narządach odległych jedynie w nielicznych przypadkach można leczyć chirurgicznie lub napromienianiem. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia.</p> <p>W monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksoidy (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%).</p> <p>Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. Najczęściej stosowanym schematem wielolekowym jest skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym (schemat PF), które wykorzystuje synergistyczne działanie obu leków. Obiektywne odpowiedzi uzyskuje się u 30–50% chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu schematu PF jest wyższy w porównaniu z uzyskiwanym po monoterapii cisplatyną, fluorouracylem lub metotreksatem oraz po leczeniu zmodyfikowanym schematem PF z zastosowaniem karboplatyny. W badaniach z losowym doбором chorych nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem chemioterapii z zastosowaniem schematu PF. Wątpliwości wiążą się ze względnie wysoką toksycznością schematu PF oraz koniecznością hospitalizacji podczas stosowania fluorouracylu w ciągłym wlewie, co było powodem opracowania wielu modyfikacji schematu z przystosowaniem do użycia w trybie ambulatoryjnym. Przykładem jest schemat, w którym wlew ciągły fluorouracylu został zastąpiony krótszymi (ki ka godzin) wlewami przy zastosowaniu dawek stosowanych w klasycznym schemacie PF. Dodatkowo — w celu zmniejszenia toksyczności — wykorzystano frakcjonowanie dawki cisplatyny ze stosowaniem leku przez 4 dni. Inne modyfikacje schematu PF polegają na podawaniu większej liczby leków o działaniu synergistycznym, co pozwala odstąpić od korzystania z ciągłego wlewu fluorouracylu bez zmniejszenia skuteczności. U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie chemioterapii według schematu PF z cetuksymabem (przeciwciało monoklonalne hamujące aktywność EGFR) pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączeniem chemioterapii. Dotychczas nieznanne są jednak wyniki analiz efektywności kosztowej wspomnianego postępowania. Schematy chemioterapii z cisplatyną cechuje względnie wysoka toksyczność, co warunkuje ich stosowanie wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. Chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny powinno się również stosować u chorych na raka nosowej części gardła. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem.</p> <p>Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (&gt; 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do chemioterapii, a postępowaniem z wyboru jest leczenie objawowe.</p> <p><i>Nie określono stopnia rekomendacji ani poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p><b>ESMO 2010 (Europa)</b></p>	<p>U większości pacjentów z nowotworem głowy i szyi miejscowo-regionalnym i opornym z przerzutami standardem leczenia jest paliatywna chemioterapia. U pasujących pacjentów pierwsza opcja leczenia powinna obejmować skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatyną z 5-fluorouracylem. Schemat ten wydłuża przeżycie całkowite bardziej niż monoterapia 5-fluorouracylem (II, A). U pacjentów, u których możliwa jest słaba tolerancja politerapii, powinno się stosować monoterapię. Metotreksat może być rozpatrzony jako akceptowane leczenie (I, A). Ze względu na brak porównania taksanów i metotreksatu jako monoterapii trudno stwierdzić czy taksany są użyteczne. Monoterapia cetuksymabem ma lepszy profil toksyczności z aktywnością, w porównaniu do monoterapii metotreksatem.</p> <p><i>Poziom dowodów (I-V) i stopień rekomendacji (A-D) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej przez ekspertów.</i></p>

<b>NCCN 2018 (USA)</b>	<p>U pacjentów z bardzo zaawansowanym nowotworem głowy i szyi z dalekimi przerzutami w stanie sprawności wg ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1, przy uporczywej chorobie lub progresji (po wcześniejszym leczeniu) zaleca się: terapię systemową, preferowany jest udział w badaniu klinicznym lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC);</li> <li>• 2, przy uporczywej chorobie lub progresji (po wcześniejszym leczeniu) zaleca się: BSC;</li> <li>• 3 zaleca się: BSC.</li> </ul> <p>Wśród terapii systemowej u pacjentów w II linii leczenia lub kolejnych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kombinacje terapii z I linii leczenia (cisplatyna lub karboplatyna/5-FU/cetuksymab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej) (<i>kategoria 1</i>), cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, cisplatyna/cetuksymab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej), cisplatyna/5-FU, cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej), cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej), cisplatyna/gemcytabina (<i>kategoria 1</i>) (nowotwór z jamy nosowo-gardłowej), karboplatyna/cetuksymab (nowotwór z jamy nosowo-gardłowej)),</li> <li>- monoterapie lekami z I linii leczenia (cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-FU, metotreksat, cetuksymab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej), gemcytabina (nowotwór z jamy nosowo-gardłowej), kapecytabina),</li> <li>- <b>niwolumab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej, jeżeli miała miejsce progresja na lub po chemioterapii opartej na platynie) (<i>kategoria 1</i>),</b></li> <li>- pembrolizumab (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej, jeżeli miała miejsce progresja na lub po chemioterapii opartej na platynie lub nowotwór z jamy nosowo-gardłowej, u pacjentów z chorobą nawracającą lub z przerzutami i pozytywnym PD-L1, którzy byli wcześniej leczeni) (<i>kategoria 2B</i>),</li> <li>- afatinib (nowotwór nie z jamy nosowo-gardłowej, jeżeli miała miejsce progresja na lub po chemioterapii opartej na platynie) (<i>kategoria 2B</i>).</li> </ul> <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i>  <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i>  <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i>  <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna.</i></p>
------------------------	--

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem głowy i szyi (obejmujących raka języka) z odległymi przerzutami. We wszystkich wytycznych zaleca się zastosowanie chemioterapii, w dwóch z nich użycie najlepszego leczenia wspomagającego, a w jednej z nich – najnowszej amerykańskiej – udział w badaniu klinicznym (preferowane postępowanie). W najnowszej wytycznej amerykańskiej w ramach chemioterapii w kolejnych liniach leczenia zaleca się zastosowanie: leków z I linii w skojarzeniu lub monoterapii, **niwolumabu**, pembrolizumabu lub afatinibu.

**Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych**

Technologie alternatywne	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n.med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, UM w Lublinie
obecnie stosowane w Polsce	„Po I-szej linii chemioterapii opartej o preparaty platyny skuteczność drugiej linii jest dyskusyjna, preparaty stosowane to: metotreksat, paclitaxel, ifosfamid – cytostatyki o ograniczonej skuteczności dla w/w procesu nowotworowego”	„U chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej (w tym raka języka) z przerzutami do płuc i progresją po wcześniejszym leczeniu oraz po wyczerpaniu możliwości standardowego leczenia nie ma w Polsce możliwości zastosowania aktywnego leczenia. Możliwa jest jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.”
najtańsza	„Terapia oparta o metotreksat – cytostatyki z grupy antymetabolitów.”	„U chorych na raka języka z przerzutami do płuc (choroba w stadium rozsiewu) postępowanie jest zindywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna resekcja, radioterapia lub chemioterapia najczęściej z udziałem cisplatyny i fluorouracylu lub leczenie objawowe). Jeśli chorzy pozostają nadal w dobrym stanie sprawności (stan sprawności WHO 0-1) i istnieje możliwość uzyskania odpowiedzi na chemioterapię II linii, to w wybranych przypadkach stosuje się w takim przypadku metotreksat lub docetaksel, chociaż leczenie to ma bardzo ograniczoną skuteczność (wśród chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi jedynie chorzy na raka nosogardzieli mogą odnieść z niego korzyść w zakresie przedłużenia czasu życia). U chorych po niepowodzeniu wymienionych metod leczenia stosuje się wyłącznie obserwację i opiekę paliatywną. Są to najtańsze technologie medyczne dostępne dla takich chorych.”
najsukuteczniejsza	„Wymienione powyżej cytostatyki stosowane w drugiej linii po terapii opartej o cisplatynę są	„W wytycznych NCCN i ESMO rekomendowaną najsukuteczniejszą metodą leczenia chorych na nawrotowego lub

	<p>mało efektywne więc trudno wybrać spośród nich ten najskuteczniejszy, gdyż skuteczność jest porównywalna.”</p>	<p>przerzutowego raka jamy ustnej (z wyjątkiem raka nosogardzieli) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny jest stosowanie <b>niwolumabu</b> (niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych) lub <b>pembrolizumabu</b> (u chorych z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych) (kategoria 1 rekomendacji). Rejestracja niwolumabu w Unii Europejskiej w tym wskazaniu jest oparta o wyniki randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby badania 3. fazy CheckMate 141 (CA2019141) a pembrolizumabu w oparciu o podobnie skonstruowane badanie KEYNOTE 040. W badaniu CheckMate 141 chorzy na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi byli randomizowani do grupy otrzymującej niwolumab (240 pacjentów) lub do grupy otrzymującej lek wg wyboru badacza (monoterapia docetakselem, metotreksatem lub cetuksymabem, 121 pacjentów). Największą grupę w badaniu stanowili chorzy na raka jamy ustnej (108 chorych leczonych niwolumabem i 67 chorych otrzymujących standardową terapię), w tym chorzy na raka języka. Wykazano znamienne przedłużenie przeżycia całkowitego u chorych leczonych niwolumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana OS – 7,72 miesiąca vs 5,06 miesiąca, redukcja ryzyka zgonu 29%). Istotnie dłuższy u chorych leczonych niwolumabem był także czas trwania odpowiedzi (mediana DoR – 9,7 miesiąca vs 4 miesiące). Korzyść z terapii niwolumabem odnosili zarówno pacjenci zakażeni HPV jak i bez tej infekcji wirusowej. Korzyść z terapii niwolumabem odnosili pacjenci na raka krtani (HR=0,75 dla analizy OS), raka jamy ustnej w tym raka języka (HR=0,73 dla analizy OS) oraz na raka gardła (HR=0,71 dla analizy OS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku odpowiedzi i czasie wolnym od progresji u pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu do pacjentów poddanych standardowemu leczeniu II linii [1]. Wykazano statystycznie istotną poprawę jakości życia chorych poddanych terapii niwolumabem w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie II linii [2].</p> <p>1. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. <i>N Engl J Med</i> 2016; 375: 1856-1867.</p> <p>Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017; 18(8): 1104-1115.”</p>
<p>rekomendowane w wytycznych klinicznych</p>	<p>„Brak jednoznacznych rekomendacji z uwagi na ograniczoną skuteczność.”</p>	<p>„Polskie rekomendacje pod redakcją Andrzeja Kaweckiego i Sergiusza Nawrockiego ukazały się w 2013 roku i są nieaktualne w stosunku do zaleceń ESMO. Zalecenia te zawierają następujące sformułowanie odnośnie chorych na raka jamy ustnej (w tym języka): „Chorzy z przerzutami odległymi (cecha M1) — postępowanie indywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna RTH lub CTH oraz leczenie objawowe)”</p> <p>Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Redakcja: Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki Zespół autorski: Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski.”</p>

Według jednego z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce u chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej (w tym raka języka) z przerzutami do płuc i progresją po wcześniejszym leczeniu oraz po wyczerpaniu możliwości standardowego leczenia nie ma możliwości zastosowania aktywnego leczenia. W takiej sytuacji w Polsce aktualnie prowadzi się obserwację i stosuje najlepsze leczenie wspomagające. Jako najskuteczniejszą, rekomendowaną terapię, obok niwolumabu, ekspert ten wskazał pembrolizumab w leczeniu chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy ustnej po niepowodzeniu chemioterapii opartej o platyny. Ponadto ekspert w ramach leczenia najtańszego wskazał w I linii: resekcję, radioterapię, chemioterapię najczęściej opartą o cisplatynę i fluorouracyl lub leczenie objawowe, w II linii: docetaksel lub metotreksat u wybranych chorych, a następnie tylko obserwację i opiekę paliatywną. Z kolei drugi ekspert, ankietowany przez Agencję podał, że po leczeniu I linii opartej na cisplatynie, w II linii stosuje się: metotreksat (wskazany także jako technologia najtańsza), paklitaksel i ifosfamid (uznał, że wszystkie, trzy substancje mają porównywalną skuteczność, przy czym zaznaczył, że jest ona ograniczona).

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Ze względu na fakt, że leczenie pacjentów z rakiem jamy ustnej z odległymi przerzutami z progresją jest dobierane indywidualnie w zależności m.in. od ich stanu klinicznego oraz że w zleceniu Ministra Zdrowia nie wskazano substancji czynnych stosowanych w ramach wcześniejszych chemioterapii przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla niwolumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu C78.0 (wtórny nowotwór złośliwy płuc).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. w rozpoznaniu: C78.0 aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, winkrystyna, winorelbina.

Tym samym jako technologie alternatywne uznano: cetuksymab<sup>7</sup>, docetaksel<sup>8</sup>, paklitaksel<sup>8</sup>, metotreksat<sup>8</sup>, kapecytabinę, pembrolizumab, afatynib, bleomycynę<sup>8</sup>.

Warto jednak zauważyć, jak wskazał ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, w Polsce w praktyce klinicznej, jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające najprawdopodobniej będą możliwe do zastosowania u ocenianego pacjenta. Jest to zgodne z zapisami art. 47d ust 1 i 47e ust 1 pkt 10 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, które wskazują, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych lub brak jest możliwości ich zastosowania.

---

<sup>7</sup> w skojarzeniu z radioterapią jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w miejscowo zaawansowanej chorobie, czyli bez obecności przerzutów w dalekich narządach.

<sup>8</sup> Substancje czynne aktualnie refundowane w rozpoznaniu m.in. C01: (nowotwór złośliwy nasady języka), ale nie w rozpoznaniu C78.0.



## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- 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.*; 2016; 375 (19): 1856–1867
- 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. *Oral Oncol*; 2018; 81: 45-51

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2010 Gregoire V., et al., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010
- NCCN 2018 National Comprehensive Cancer Network, Head and Neck Cancers, Version 2.2018-June 20, 2018
- PTOK 2014 Kawecki A., Nawrocki S. (red.): Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.; aktualizacja na dzień 7.08.2014 <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

### Pozostałe publikacje

- FDA\_IV-VI.2017a Drug Safety Evaluations Completed From April 1, 2017 to June 30, 2017 <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>
- FDA\_IV-VI.2017b Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2017 <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm579459.htm>
- ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf)
- FDA\_I-III.2017 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017 <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm>
- PRAC III.2018 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 March 2018, 12 April 2018 EMA/288259/2018 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-march-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-march-2018_en.pdf)
- PRAC VII.2017 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July 2017, 1 September 2017 EMA/PRAC/631448/2017 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf)
- PRAC 2015 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5-8 October 2015, 6 November 2015 EMA/PRAC/725044/2015 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-october-2015_en.pdf)
- PRAC III.2017 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals Adopted at the 6-9 March 2017 PRAC meeting, 23 March 2017 EMA/PRAC/146565/2017 [https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf)
- PRAC 2016 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 26-29 September 2016, 27 October 2016 EMA/PRAC/123588/2017 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf)
- PRAC I.2017 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 9-12 January 2017, 9 February 2017 EMA/PRAC/243286/2017 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf)
- PRAC VI.2018 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2018, 12 July 2018 EMA/PRAC/400242/2018 [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2018_en.pdf)

---

PRAC V.2018	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 14-17 May 2018, 14 June 2018 EMA/PRAC/394603/2018 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf</a>
PRAC II.2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February 2017, 9 March 2017 EMA/PRAC/286717/2017 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf</a>
PRAC XI.2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 27 – 30 November 2017, 11 January 2018 EMA/PRAC/64990/2018 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf</a>
Szczeklik 2017	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, 798-799
AOTMiT OT.422.30.2018	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsiały rak języka – przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTMiT; 21.08.2018 r.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Search "Nivolumab"[Mesh]	1124
#5	Search "Neoplasms"[Mesh]	3117745
#8	Search "Tongue Neoplasms"[Mesh]	9644
#9	Search (((((((((#2) OR nivolumab) OR opdivo) OR BMS 936558) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR ONO4538) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR MDX1106) OR MDX-1106) OR MDX 1106	2885
#10	Search (((((((#5) OR neoplas*) OR tumor*) OR tumour*) OR cancer) OR malignant) OR neoplastic	4259412
#11	Search (#10) AND tongue	17511
#12	Search (#8) OR #11	17511
#13	Search (#9) AND #12	6

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp nivolumab/	9685
#2	nivolumab.ab,kw,ti.	5635
#3	opdivo.ab,kw,ti.	91
#4	BMS 936558.ab,kw,ti.	141
#5	BMS-936558.ab,kw,ti.	141
#6	BMS936558.ab,kw,ti.	0
#7	ONO4538.ab,kw,ti.	1
#8	ONO-4538.ab,kw,ti.	113
#9	ONO 4538.ab,kw,ti.	113
#10	MDX1106.ab,kw,ti.	2
#11	MDX-1106.ab,kw,ti.	32
#12	MDX 1106.ab,kw,ti.	32
#13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	10084
#14	"neoplas*".ab,kw,ti.	358769
#15	exp neoplasm/	3561437
#16	"tumor*".ab,kw,ti.	1592529
#17	"tumour*".ab,kw,ti.	308048
#18	cancer.ab,kw,ti.	2036680
#19	exp malignant neoplasm/	2759320
#20	malignant.ab,kw,ti.	395275
#21	neoplastic.ab,kw,ti.	91863
#22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	4332151
#23	tongue.ab,kw,ti.	40188

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	exp tongue cancer/ or exp tongue carcinoma/	5809
#25	22 and 23	14831
#26	24 or 25	16320
#27	13 and 26	16

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 03.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(nivolumab):ti,ab,kw	834
#2	(opdivo):ti,ab,kw	11
#3	(BMS 936558):ti,ab,kw	14
#4	(BMS-936558):ti,ab,kw	14
#5	(BMS936558):ti,ab,kw	0
#6	(ONO4538):ti,ab,kw	0
#7	(ONO-4538):ti,ab,kw	16
#8	(ONO 4538):ti,ab,kw	16
#9	(MDX1106):ti,ab,kw	1
#10	(MDX-1106):ti,ab,kw	2
#11	(MDX 1106):ti,ab,kw	2
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	836
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	67787
#14	(neoplas*):ti,ab,kw	66165
#15	(tumor*):ti,ab,kw	47299
#16	(tumour*):ti,ab,kw	8721
#17	(malignant):ti,ab,kw	9028
#18	(neoplastic):ti,ab,kw	2254
#19	(cancer):ti,ab,kw	109281
#20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	154741
#21	MeSH descriptor: [Tongue Neoplasms] explode all trees	66
#22	(tongue):ti,ab,kw	1745
#23	#20 and #22	276
#24	#21 or #23	276
#25	#12 and #24	0

## 14.2. Diagram selekcji badań

