



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opdivo (nivolumab)
we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.4.2019

Data ukończenia: 24 stycznia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ASCO	The American Society of Clinical Oncology
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CRTH	Chemioradioterapia
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. cytotoxic T cell antigen 4)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
DR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
EBV	Wirus Epsteina-Barr
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HuMAb	Ludzkie przeciwciało monoklonalne
IgG4	Immunoglobina G4
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPGS	Nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD-1	Receptor programowanej śmierci

PD-L1, PD-L2	Ligandy receptora programowanej śmierci
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Kryteria oceny onkologicznych pacjentów (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RT	Radioterapia
SD	Stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SJS	Zespół Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEN	Toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TPS	Odsetek komórek nowotworowych (ang. tumour proportion score)
TR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	16
6. Analiza kliniczna	19
6.1. Opis metodyki.....	19
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	19
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	19
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	21
6.3. Wyniki.....	21
6.3.1. Analiza skuteczności	21
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	26
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	30
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	34
8. Konkurencyjność cenowa	35
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	38
11. Piśmiennictwo	44
12. Załączniki.....	45
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	45
12.2. Diagram selekcji badań	47
12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.....	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

04.01.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.6431.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

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

Rak języka (ICD-10: C01)

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:

██████████ /3 mies. (18 fiolek á 4 ml)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.12.2018 r., znak PLD.46434.6431.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01). W załączniku do zlecenie doprecyzowano, że rak jest typu płaskonabłonkowego i u pacjentów zastosowano radioterapię oraz chemioterapię pochodnymi platyny.

Wśród wskazań rejestracyjnych leku Opdivo znajduje się leczenie dorosłych pacjentów cierpiących na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny.

Produkt leczniczy Opdivo był już oceniany w Agencji w podobnych wskazaniach, w tym również w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych jamy ustnej:

- kwiecień 2018 r.; ocena zasadności finansowania niwolumabu w ramach programu lekowego: "Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)". Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji zaopiniowali pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka;
- sierpień 2018 r.; ocena zasadności finansowania niwolumabu w leczeniu rozsialego raka języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji zaopiniowali pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo.

Obecnie lek Opdivo jest również oceniany przez Agencję w ramach RDTL we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem: nowotwór złośliwy nasady języka (ICD-10: C01).

Problem zdrowotny

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

Nowotwór złośliwy języka (C01-02) jest rzadkim nowotworem stanowiącym ok. 0,5% zachorowań u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 u kobiet.

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

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory języka (C01-02) w latach 2003-2005 w Polsce jednoroczne wskaźniki przeżyć wynosiły 59,4% u mężczyzn i 66,5% u kobiet. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami języka w ciągu pierwszej dekady XXI w. w Polsce nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 22,7% do 28,0%, u kobiet z 43,3% do 45,8%.

W opinii ekspertów klinicznych rokowanie pacjentów z rakiem języka po niepowodzeniu radioterapii i chemioterapii pochodnymi platyny oraz w przypadku wyczerpania wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu finansowanych technologii medycznych, jest bardzo złe a szacowany czas życia tych pacjentów wynosi od 3 do 6 miesięcy.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi (PTOK 2013, NCCN 2018, NICE 2018, NICE 2017, NICE 2008, ASCO 2017, EHNS-ESMO-ESTRO 2010).

W wytycznych EHNS–ESMO–ESTRO wskazano, że w wybranych przypadkach z miejscowym nawrotem choroby rozważona może być operacja lub ponowna radioterapia, jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna. Również w wytycznych PTOK podano, iż u większości chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia.

Wytyczne NCCN w II i kolejnych liniach leczenia płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi zalecają stosowanie leków rekomendowanych w I linii leczenia, które nie były dotychczas podawane lub ich kombinacje (cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat, cetuksymab, kapecytabina). Ponadto wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnych liniach leczenia rekomendują stosowanie, oprócz niwolumabu, pembrolizumabu i afatynibu. Afatynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w Europie, zatem nie był rozpatrywany jako komparator dla niwolumabu. Natomiast pembrolizumab został we wrześniu 2018 roku zarejestrowany na terenie UE w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u pacjentów dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS (ang. tumour proportion score) $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

W opinii ekspertów klinicznych u pacjentów chorych na płaskonabłonkowego raka języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Ekspersi wskazali, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, wyłącznie w podgrupie populacji docelowej – u pacjentów z rakiem języka leczonych radioterapią oraz chemioterapią pochodnymi platyny, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (N=361). W badaniu Checkmate 141 porównano efektywność niwolumabu ze standardową chemioterapią: metotreksatem, cetuksymabem lub docetakselem, zgodnie z wyborem lekarza. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka języka. W badaniu 45,0% pacjentów z grupy niwolumabu oraz 55,4% z grupy kontrolnej miało zdiagnozowany nowotwór jamy ustnej, w tym języka.

W badaniu Checkmate 141 jedynie dla przeżycia całkowitego przedstawiono wynik dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej, natomiast wyniki pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji całkowitej badania.

Wyniki na podstawie badania CheckMate 141:

- **OS (ang. overall survival)** – terapia niwolumabem skutkowała statystycznie istotną (IS) 28% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej, w tym rakiem języka (HR=0,72).

Natomiast w populacji całkowitej badania odnotowano IS 32% redukcję ryzyka zgonu w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana OS w grupie niwolumabu wyniosła 7,7 miesiąca, a w grupie kontrolnej 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach współczynnik OS wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej;

- **PFS (ang. progression-free survival)** – nie odnotowano różnic pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,0 mies. w grupie niwolumabu i 2,3 mies. w grupie kontrolnej;
- **Odpowiedź na leczenie** – po ok. 24,2 miesiącach odnotowano IS większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Pod względem szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz progresji choroby nie wykazano IS różnic między grupami;

- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie - mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wyniosła 2,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,0 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była ok. 2 razy dłuższa w grupie niwolumabu niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 9,7 miesiąca i 4 miesiące);
- Jakość życia - analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L:
 - EORTC QLQ C30 – w grupie niwolumabu po 21 tyg. nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zakresie poprawy/pogorszenia funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych. W grupie stosujących standardową terapię stwierdzono natomiast istotne klinicznie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz wpływu duszności na jakość życia;
 - EORTC-H&N35 – w grupie niwolumabu po 21 tyg. zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie standardowej terapii istotne kliniczne pogorszenie odnotowano w zakresie bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z zębami oraz stosowania suplementów odżywczych. Natomiast istotną klinicznie poprawę odnotowano w zakresie trudności w otwieraniu ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, stosowania cewnika do karmienia oraz utraty wagi;
 - EQ-5D-3L – po 21 tyg. terapii zarówno w grupie niwolumabu oraz w grupie standardowej terapii odnotowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (VAS). W grupie stosującej terapię standardową poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie.

W badaniu CheckMate 141 komparator niwolumabu stanowiło leczenie standardowe (chemioterapia jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab). Komparator z powyższego badania nie stanowi technologii alternatywnej dla niwolumabu – wszystkie leki są refundowane w analizowanym wskazaniu. Jednakże wydaje się, iż w przypadku porównania niwolumabu z BSC różnica między grupami byłaby nie mniejsza niż uzyskana pomiędzy grupami badania CheckMate 141.

Dla porównania w badaniu Machiels 2011, w którym oceniono skuteczność kliniczną ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG1 (zalutumumabu) względem najlepszej terapii wspomagającej (opcjonalnie pacjenci otrzymywali również metotreksat) wśród pacjentów z przerzutowymi lub nawrotowymi nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi po nieskuteczności chemioterapii pochodnymi platyny, mediana OS w ramieniu BSC wyniosła 5,2 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,4 tygodnia. Wyniki w ramieniu BSC są zbliżone do uzyskanych w grupie kontrolnej badania CheckMate 141.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (komparatora dodatkowego) przedstawiono na podstawie badania rejestracyjnego (Keynote 040) dla wskazania: leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. W badaniu Keynote 040 pembrolizumab porównano z terapią standardową: metotreksat, cetuksymab lub docetaksel, stosowane zgodnie z wyborem lekarza. Populację w badaniu stanowili pacjenci z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wyniki na podstawie badania Keynote 040:

- OS – w grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano statystycznie istotną 20% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca. Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik OS wyniósł 37,0% w grupie pembrolizumabu i 26,5% w grupie kontrolnej;
- PFS – nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem przeżycia bez progresji choroby. Mediana PFS w grupie leczonych pembrolizumabem wyniosła 2,1 mies. a w grupie kontrolnej 2,3 mies. – ocena wg. RECIST 1.1. oraz odpowiednio 3,5 mies. i 4,8 mies. wg zmodyfikowanej skali RECIST 1.1.;

- Odpowiedź na leczenie – w badaniu nie wykazano IS różnic między pod względem szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz szansy uzyskania odpowiedzi obiektywnej;
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie – mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu wyniosła 4,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,2 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu wyniosła 18,4 mies., a w grupie kontrolnej 4 mies.

Wyniki z badania Keynote 040 wskazują, iż pembrolizumab podobnie jak niwolumab wpływa na IS wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z chemioterapią standardową. Zarówno w badaniu niwolumabu jak i pembrolizumabu nie wykazano IS przewagi ocenianych interwencji pod względem wpływu na przeżycie bez progresji choroby. W badaniu pembrolizumabu nie wykazano ponadto IS różnic między grupami pod względem szansy uzyskania: odpowiedzi całkowitej (CR, ang. complete response), odpowiedzi częściowej (PR, ang. partial response), odpowiedzi obiektywnej (ORR, ang. objective response rate). Natomiast w badaniu niwolumabu po ok. 24 mies. odnotowano ok. 2,5-krotnie większą IS szansę uzyskania ORR w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach obu leków mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była kilkukrotnie dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Checkmate 141

W badaniu odnotowano 2 zgony w grupie niwolumabu oraz 1 zgon w grupie standardowej terapii związane z zastosowanym leczeniem.

Po ok. 24 miesiącach obserwacji odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie leczonych niwolumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio RR=0,78, i RR=0,47). Pod względem najczęściej występujących TRAE w grupie niwolumabu odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia nudności, anemii oraz astenii oraz IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych endokrynologicznych.

Ponadto po ok. 24 miesiącach obserwacji odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. ogółem (RR=0,41) oraz anemii stopnia 3. lub 4 (RR=0,24). Większość TRAE stopnia 3-4 wystąpiło w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii.

Keynote 040

W badaniu odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia TRAE dowolnego stopnia oraz TRAE stopnia 3. lub 4. w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu ze standardową terapią (odpowiednio RR=0,75 i RR=0,37). Pod względem najczęściej występujących TRAE w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie rzadziej występowała wysypka niż w grupie kontrolnej. Natomiast statystycznie istotnie częściej w grupie leczonych pembrolizumabem występowała niedoczynność tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,91).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt dla płatnika publicznego refundacji 3-cykli (6 tyg.) terapii lekiem Opdivo jednego pacjenta wyniesie ok. 48,3 tys. zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ oraz 29,0 tys. zł przy uwzględnieniu ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za wrzesień 2018 r. Koszt 6-tyg. terapii pembrolizumabem jednego pacjenta wyniesie ok. 67,6 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 27,7 tys. zł wg ceny obliczonej na podstawie komunikatu DGL za wrzesień 2018 r.

Wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej (od 10 do 30 osób) będą leczeni przez 12 miesięcy lekiem Opdivo wyniosą od ok. 4,2 mln zł do ok. 12,6 mln zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ i od ok. 2,5 mln zł do ok. 7, 5 mln zł przy uwzględnieniu ceny realnej na podstawie danych DGL.

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w analizowanej populacji, są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu przy uwzględnieniu cen z Obwieszczenia MZ oraz niższe przy uwzględnieniu ceny realnej z DGL.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 14.12.2018 r., znak PLD.46434.6431.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019 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), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 4 ml
we wskazaniu: rak języka (ICD-10: C01).

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

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie niwolumabu w leczeniu raka jamy ustnej. Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ dotyczącym wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”. Ocena dotyczyła zatem również pacjentów z nowotworem języka (C01) leczonych wcześniej pochodnymi platyny. Lek w czerwcu 2018 r. otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT pod warunkiem pogłębienia mechanizmu podziału ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano wyższą skuteczność niwolumabu względem klasycznej chemioterapii wykazaną w badaniu Checkmate 141 oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Ponadto w 2018 roku oraz 2017 roku lek Opdivo był oceniany również w zbliżonych wskazaniach do wnioskowanego w ramach zleceń RDTL. Zlecenia MZ dotyczyły oceny terapii lekiem Opdivo we wskazaniach:

- nowotwór złośliwy umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja (ICD-10: C76.0)
- rak płaskonabłonkowy gardła dolnego (ICD-10 C12.0),
- rak płaskonabłonkowy nosogardła (ICD-10: C11.8),
- rak płaskonabłonkowy gardła (ICD-10: C14.0),
- rozsiany rak języka (ICD-10: C02.8) - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi,
- rak migdałka podniebiennego (ICD-10: C09.0) - rozsiew do płuc.

Opinie Rady Przejrzystości jak i opinie AOTMiT dotyczące leczenia raka gardła, raka gardła dolnego, rozsianego raka języka, rozsianego raka migdałka podniebiennego oraz nowotworu złośliwego umiejscowień innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja były pozytywne, jedynie we wskazaniu rak nosogardła (C11.8) rekomendacja była negatywna. Uzasadnienia rekomendacji pozytywnych oparte były na korzystnych wynikach badania Checkmate 141 oceniającego stosowanie niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią w nawrotowych bądź przerzutowych nowotworach płaskonabłonkowych głowy i szyi. Z badania tego wyłączano pacjentów z rakami nosogardła, stąd negatywna rekomendacja w tym wskazaniu.

Obecnie lek Opdivo jest również oceniany przez Agencję w ramach RDTL we wskazaniu: wtórny nowotwór złośliwy płuc (ICD-10: C78.0) u pacjenta z pierwotnym rozpoznaniem nowotwór złośliwy nasady języka (ICD-10: C01).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

Kod ICD-10: C01 ze zlecenia MZ wskazuje na nowotwór złośliwy nasady języka. Rak języka należy do grupy nowotworów jamy ustnej i gardła, który cechuje się wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Etiologia i patogenez

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

Podstawowymi czynnikami rozwoju płaskonabłonkowych raków jamy ustnej i gardła są kancerogeny zawarte w dymie papierosowym, nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych, np. przez źle dopasowane protezy stomatologiczne, a także infekcje wirusami (wirus *Epsteina-Batrr* (EBV), human papilloma virus (HPV)). Prawdopodobieństwo zachorowania wzrasta u osób zarażonych wirusem EBV lub dotkniętych stanami upośledzonej odporności wrodzonej lub nabytej (np. po przebytej wcześniej chemioterapii, leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepach narządów). Czynniki środowiskowe, takie jak narażenie na oddziaływanie benzenu, azbestu, czy promieniowania jonizującego również zwiększają ryzyko zachorowania.

Klasyfikacja oceny zaawansowania nowotworów

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

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

Stopień	Opis
Wielkość guza pierwotnego	
TX	Brak możliwości oceny nowotworu pierwotnego
T_{is}	Nowotwór <i>in situ</i>
T₀	Brak dowodu na występowanie pierwotnego nowotworu
T₁	Guz o średnicy ≤2 cm w największym wymiarze
T₂	Guz o średnicy >2 cm, ale ≤4 cm w największym wymiarze
T₃	Guz o średnicy >4 cm w największym wymiarze
T₄	<u>Wargę:</u> guz zajmuje kość korową, wewnątrz wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa
T_{4a}	<u>Wargę:</u> Guz zajmuje kość korową, wewnątrz wyrostka nerwowego, dno jamy ustnej lub skórę podbródka lub nosa <u>Jamę ustną:</u> Guz zajmuje sąsiadujące struktury (kość korową, mięśnie języka tj. mięsień bródkowo językowy, nerw podjęzykowy, mięsień podniebiennie-językowy, mięsień rylcowo-językowy) zatokę szczękową lub skórę twarzy; <u>Ustną część gardła:</u> Guz nacieka krtań, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyśrodkowy, podniebienie twarde lub żuchwę
T_{4b}	<u>Wargę i jamę ustną:</u> Guz zajmuje mięśnie żuciowe, kanał skrzydłowy, podstawę czaszki, otacza tętnicę szyjną wewnętrzną <u>Ustną część gardła:</u>

Stopień	Opis
Wielkość guza pierwotnego	
	Guzy nacieka mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną
Ocena węzłów chłonnych szyi	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Węzły chłonne nie są zajęte
N1	Zajęty 1 węzeł chłonny, guz osiągający w największym wymiarze ≤ 3 cm
N2	Zajęty 1 węzeł chłonny wielkości 3–6 cm lub wiele węzłów chłonnych
N3	Zajęty 1 węzeł chłonny > 6 cm
Ocena przerzutów w odległych narządach	
Mx	Przerzuty odległe nie są ocenione
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

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

Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworów głowy i szyi.

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

Epidemiologia

Nowotwór złośliwy języka (C01-02) jest rzadkim nowotworem stanowiącym ok. 0,5% zachorowań u mężczyzn i 0,1% u kobiet. Zachorowania u mężczyzn są 3 razy częstsze niż u kobiet. Zachorowalność na nowotwory języka charakteryzuje się stałym poziomem u mężczyzn (około 1,6/105) i rosnącą tendencją u kobiet. W 2010 roku liczba zachorowań wyniosła 600 przypadków, z czego 439 u mężczyzn oraz 161 u kobiet.

Najwięcej zachorowań występuje w 6. i 7. dekadzie życia. Ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe języka wzrasta z wiekiem u obu płci osiągając szczyt u mężczyzn w siódmej dekadzie życia, u kobiet pozostaje na stałym poziomie począwszy od siódmej dekady życia.

Leczenie

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

Chemioradioterapii z zastosowaniem cisplatyny poddaje się chorych z nowotworem w III i IV stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do resekcji, a także w ramach postępowania oszczędzającego. Metodę tę stosuje się także w uzupełnieniu zabiegu operacyjnego w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniu patomorfologicznym.

W przypadku nawrotu miejscowego nowotworu należy rozważyć zabieg chirurgiczny (jeśli to możliwe), lub ponowną radioterapię. Jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna.

Rokowanie

U chorych na NPGS występuje zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu, które rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtań) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk).

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory języka (C01-02) w latach 2000-2002 w Polsce jednoroczne wskaźniki przeżyć wynosiły 54,9% u mężczyzn i 72,9% u kobiet. Natomiast wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć jednorocznych wynosił 59,4%, wśród kobiet 66,5%.

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami języka w ciągu pierwszej dekady XXI w. w Polsce nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 22,7% do 28,0%, u kobiet z 43,3% do 45,8%.

Nowotwór złośliwy języka jest przyczyną 0,7% zgonów u mężczyzn i 0,2% u kobiet w Polsce. Zgony u mężczyzn są około 10-krotnie częstsze niż u kobiet. Umieralność z powodu nowotworów języka charakteryzuje się stałą wartością od około dwóch dekad u obu płci.

W opinii prof. Nawrockiego rokowanie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny jest bardzo złe (mediana przeżycia wynosi 4-6 miesięcy).

Prof. Krawczyk wskazał, iż pacjenci cierpiący na płaskonabłonkowego raka w regionie szyi i głowy, w tym raka języka, po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu finansowanych technologii medycznych *mają bardzo złe rokowanie. Szacowany czas ich życia nie przekracza 3 miesięcy.*

Również dr Jagielska w swojej opinii zaznaczyła, że *rokowanie w przypadku progresji po leczeniu jest niekorzystne, brak jest możliwości terapii i jedynie u 30% pacjentów można zastosować leczenie metotreksatem.*

W badaniu RCT Machiels 2011, w którym porównano skuteczność kliniczną zalutumumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) w porównaniu z samym BSC wśród pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi mediana przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu BSC wyniosła 5,2 miesiąca (95% CI: 4,1 - 6,4 mies.), a mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyniosła 8,4 tygodnia (95% CI: 8,1 - 9,6 tyg.).

Źródła: Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jezyka-c01-02/>; AOTMiT.OT.4331.6.2018; AOTMiT.OT.422.30.2018, Machiels 2011

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opdivo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 4 ml, kod EAN 5909991220501
Kod ATC	L01XC17, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Nivolumab

Wnioskowane wskazanie	Rak języka (ICD-10: C01)
Dawkowanie*	240 mg co 14 dni we wlewie 30 min.
Droga podania	Produkt leczniczy OPDIVO jest przeznaczony ty ko do stosowania dożylnego.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle – 6 tygodni terapii
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 mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

Skróty: HuMAb - ludzkie przeciwciała monoklonalne, PD-1 - receptor programowanej śmierci, IgG4 - immunoglobina G4, PD-L1 i PD-L2 - ligandy receptora programowanej śmierci,

*dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ, tożsame z dawkowaniem podanym dla wskazania: płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.06.2015, EMA Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 28.04.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.</p> <p><u>Czerniak:</u> Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.</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>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Opdivo

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

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

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 3 z nich.

W udzielonej dla Agencji opinii, prof. S. Nawrocki zaznaczył, że ocena jakości życia pacjentów we wskazaniu: rak języka (rak płaskonabłonkowy) po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny, dla stanu przed rozpoczęciem leczenia i dla stanu uzyskanego po leczeniu wnioskowaną technologią jest możliwa tylko dla indywidualnych pacjentów, a nie dla całej populacji osób cierpiących dane wskazanie.

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia ocenianą technologią dokonanej przez prof. P. Krawczyka oraz dr Jagielską wynika, że zastosowanie niwolumabu wpływa na poprawę stanu pacjenta. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyk Uniwersytet Medyczny w Lublinie		Dr Beata Jagielska Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie Onkologii Klinicznej	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	-	X	-	-	
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	-	X	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	X	-	X	-	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	-	-	-	-	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	X	-	X	
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	-	X	-	
	Krańcowy ból lub dyskomfort	-	-	-	-	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	X	-	-	
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X	X	X	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	-	-	-	-	

W opinii prof. Nawrockiego wśród pacjentów cierpiących na płaskonabłonkowego raka języka po przebytej radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny w zależności od indywidualnej sytuacji chorego występują objawy miejscowe takie jak: ból, problemy z połykaniem, mówieniem albo objawy związane z lokalizacją zmian przerzutowych. Ponadto u tych pacjentów występują również objawy ogólne takiej jak: osłabienie, utrata masy ciała, kacheksja. W opinii eksperta nieleczona choroba prowadzi nieuchronnie do śmierci.

Zdaniem prof. Krawczyka chorzy z populacji docelowej mają wszystkie objawy charakterystyczne dla zaawansowanego procesu nowotworowego. W szczególności występują u nich problemy z połykaniem, ból, chudnięciem, problemy z mówieniem, krwawienie z jamy ustnej, nieprzyjemny zapach z ust, infekcje jamy ustnej, problemy ze słuchem, utrata funkcji społecznych, duszność, kaszel, utrata apetytu oraz inne problemy sensoryczne.

Natomiast zgodnie z opinią dr Jagielskiej w przypadku nawrotu choroby występują: zaburzenia dożywiania, dolegliwości bólowe, duszność, spadek stopnia sprawności i obniżenie jakości życia.

Skutki następstw choroby wskazane przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert Prof. dr hab. Sergiusz Nawrocki Ekspert w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej NU-MED Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyk Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr Beata Jagielska Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	-
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Zapytany o skuteczność praktyczną profesor Nawrocki wskazał, że niwolumab redukuje ryzyko zgonu o 40%, natomiast w grupie z ekspresją PDL1>1% prawie o połowę. Ponadto wpływa na wydłużenie mediany przeżycia z 4,6 do 8,7 miesiąca w grupie chorych z ekspresją PDL1>1% oraz istotnie poprawia jakość życia.

Ponadto w opinii prof. Nawrockiego niwolumab przedłuża życie, powoduje regresję zmian nowotworowych i poprawia jakość życia, ale bardzo mało prawdopodobne, że prowadzi do całkowitego wyleczenia (aczkolwiek nie można tego wykluczyć u indywidualnych chorych) – immunoterapia może powodować trwałą, całkowitą odpowiedź i wyleczenie u niewielkiego odsetka leczonych.

W opinii prof. Krawczyka terapia niwolumabem może przedłużyć życie niektórym chorym dwu- lub trzykrotnie. Możliwe będą także wielkomiesięczne odpowiedzi na leczenie oraz w niektórych przypadkach znacząca poprawa jakości życia chorych. Terapia niwolumabem nie doprowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej.

Natomiast dr Jagielska powołując się na wyniki badania rejestracyjnego w płaskonabłonkowych nowotworach głowy i szyi podała, iż mediana całkowitego przeżycia wyniosła 7,5 mies. przy leczeniu niwolumabem w porównaniu z grupą kontrolną 5,1 mies. Po 6 mies. leczenia współczynniki PFS wyniosły 19,7% w grupie niwolumabu i 9,9% w grupie kontrolnej. Odsetek odpowiedzi wyniósł 13,3% w grupie niwolumabu i 5,8% w grupie kontrolnej.

Istotność wnioskowanej technologii medycznej wskazana przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert Prof. dr hab. Sergiusz Nawrocki Ekspert w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej NU-MED Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyk Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr Beata Jagielska Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	X	X

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Ekspert Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Sergiusz Nawrocki Ekspert w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej NU-MED Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyk Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr Beata Jagielska Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-	-

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.01.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. 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 (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: dorośli pacjenci z leczonym uprzednio rakiem języka.

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

Komparator: nie ograniczono.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opis przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

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

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. W związku z powyższym do analizy zdecydowano włączyć 1 randomizowane badanie kliniczne Checkmate 141, w którym porównano efektywność niwolumabu z klasyczną chemioterapią obejmującą metotreksat, cetuksymab lub docetaksel w populacji pacjentów z nawrotowymi lub przerzutowymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nowotwory głowy i szyi są wskazaniem szerszym niż oceniane, ale obejmującym raka języka.

Standardowa chemioterapia zastosowana w ramieniu komparatora w badaniu Checkmate 141 nie stanowi technologii alternatywnej dla niwolumabu (metotreksat i docetaksel są lekami refundowanymi w analizowanym wskazaniu). Jednakże w ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów w ramieniu komparatora w celach porównawczych względem ramienia interwencji (niwolumabu).

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Checkmate 141 NCT02105636 (Ferris 2018, Ferris 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers	Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym. Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Niwolumab 3 mg/kg m.c. infuzja	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony nawrotowy lub przerzutowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania III lub IV, niepodatny na terapię miejscową (chirurgia lub radioterapia (RT) z lub bez chemioterapii), progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną jako 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Squibb	co 2 tygodnie. <u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m ² raz na tydzień lub - docetaksel: 30-40 mg/m ² raz na tydzień lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m ² , kolejne: 250 mg/m ² raz na tydzień <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> 51 miesięcy 	adjuwant lub stosowaną w pierwszej linii leczenia (w nawrocie guza bądź w przerzutach), <ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat; stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1 (zakres skali: 0-5, gdzie wyższa punktacja oznacza większą niepełnosprawność); możliwość zbadania zmian mierzalnych wg kryteriów RECIST 1.1 (aneks 12.3) za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, możliwość oznaczenia ekspresji PD-L1, wcześniejsza RT radykalna zakończona na 4 tyg. przed podaniem badanego leku, RT paliatywna na 2 tygodnie przed randomizacją, terapia immunosupresantami zakończona na 2 tygodnie przed rozpoczęciem udziału w badaniu, <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty do nosowej części gardła i ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego, nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem miejscowych nowotworów, które zostały wyleczone), aktywna lub podejrzana choroba autoimmunologiczna (za wyjątkiem bielactwa, cukrzycy typu I, resztkowej niedoczynności tarczycy wymagającej wyłącznie leczenia hormonalnego, łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego lub stanów które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych aktywatorów), pacjenci wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami lub innymi immunosupresantami na 12 dni przed rozpoczęciem badania, wcześniejsza terapia anty-PD-1 anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki punktów kontroli immunologicznej. <u>Liczba pacjentów:</u> 361 Grupa niwolumabu: 240 Grupa terapii standardowej: 121.	<ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo.

Skróty: ECOG – skala oceny sprawności pacjenta onkologicznego, RT - radioterapia, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, CTLA-4 - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego

W badaniu CheckMate 141 umiejscowienie pierwotnego guza było w:

- jamie ustnej – grupa niwolumabu: 108 pacjentów (45,0%), grupa terapii standardowej: 67 (55,4%);
- gardle – grupa niwolumabu: 92 pacjentów (38,3%), grupa terapii standardowej: 36 (29,8%);
- krtani – grupa niwolumabu: 34 pacjentów (14,2%), grupa terapii standardowej: 15 (12,4%);
- umiejscowieniu innym (nowotwór w więcej niż jednej kategorii) – grupa niwolumabu: 6 pacjentów (2,5%), grupa terapii standardowej: 3 (2,5%).

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań, w których niwolumab stosowano wyłącznie w populacji pacjentów z rakiem języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny; do AK włączono badanie kliniczne CheckMate 141 dotyczące szerszej populacji – pacjentów z zaawansowanymi nowotworami głowy i szyi, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny; w badaniu tym nie wskazano odsetka pacjentów z pierwotnym rakiem języka, jednakże u 45% pacjentów uczestniczących w badaniu w ramieniu niwolumabu oraz u 55% w grupie kontrolnej pierwotny nowotwór umiejscowiony był w jamie ustnej;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. najlepszą terapią wspomagającą lub pembrolizumabem (komparator dodatkowy); we włączonym do AK badaniu CheckMate 141 niwolumab porównano z chemioterapią jednym z leków: metotreksat, docetaksal lub cetuksymab; komparator z badania nie stanowi technologii alternatywnej dla niwolumabu w niniejszej analizie jednakże można przyjąć, iż różnica w efekcie klinicznym między niwolumabem a terapią wspomagającą byłaby nie mniejsza niż uzyskana pomiędzy grupami badania CheckMate 141;
- 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 znacznemu zmniejszeniu uległa liczebność grup, w której oceniano jakość życia ze względu na utratę pacjentów z badania (np.: w 9. tygodniu obserwacji dla skali EORTC QLQ-C30 w grupie niwolumabu liczba pacjentów wynosiła odpowiednio 105 osób, a w 21. – 34 osoby), w związku z czym analiza jakości życia w najdłuższym okresie obserwacji była przeprowadzona z wykorzystaniem danych uzyskanych z ograniczonej liczebności pacjentów i jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jakość badania CheckMate 141 analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu w domenie „zaślepienie oceny efektów” oraz „zaślepienie badaczy i pacjentów” oceniono na wysokie. Jednakże należy zaznaczyć, że względem I-rzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego ryzyko popełnienia błędu należy uznać za niskie. W pozostałych domenach ryzyko uznano za niskie.

Tabela 9. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
CheckMate 141	niskie	niskie*	wysokie	wysokie	niskie	niskie	niskie

*ocena na podstawie informacji przedstawionych w protokole badania

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

W publikacjach z badania Checkmate 141 jedynie dla przeżycia całkowitego przedstawiono wynik dla subpopulacji z rakiem jamy ustnej, natomiast wyniki pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla populacji całkowitej badania.

Istotne klinicznie punkty końcowe

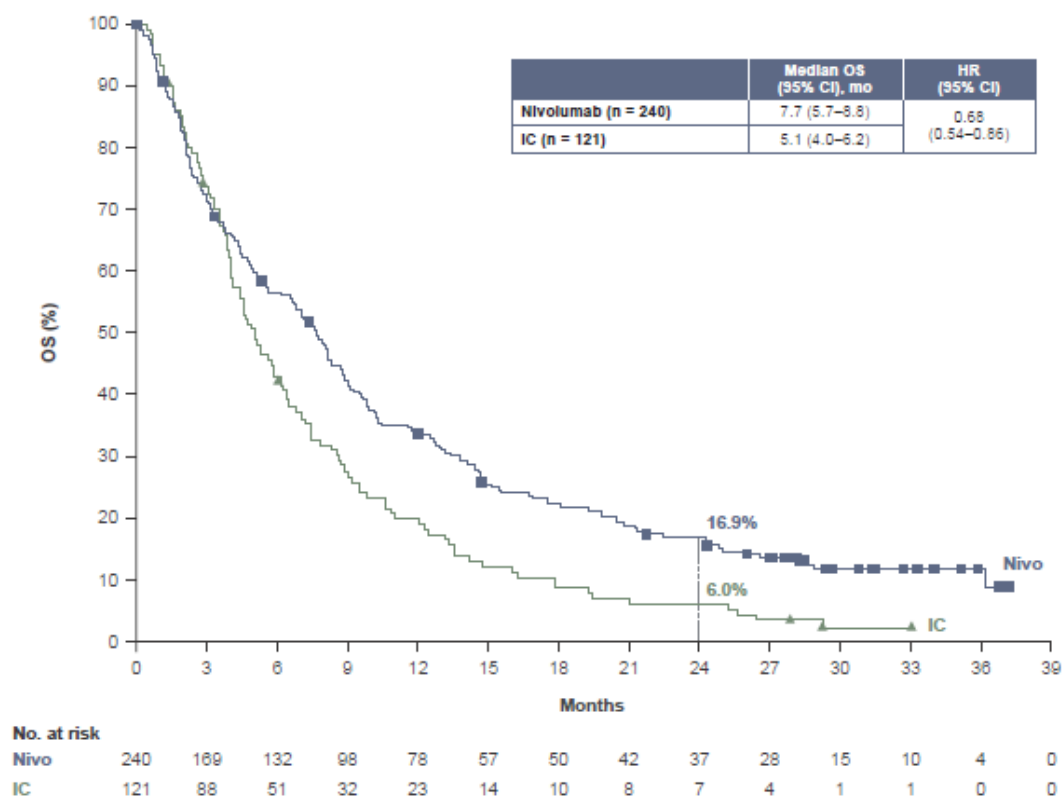
Przeżycie całkowite

W badaniu CheckMate 141 w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24,2 miesiąca odnotowano 28% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów z nowotworem jamy ustnej, w tym rakiem języka (HR=0,72; 95%CI: 0,52; 0,99).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w subpopulacji pacjentów z rakiem jamy ustnej na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy	Niwolumab N=108	Standardowa terapia N=67	HR (95%CI)
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
OS (mies.)	bd	bd	0,72 (0,52; 0,99)

Ponadto terapia niwolumabem skutkowała IS 32% redukcją ryzyka zgonu w całej populacji pacjentów z rakiem narządów głowy i szyi w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza (HR=0,68). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych niwolumabem wyniosła 7,7 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 5,1 miesiąca. Po 24 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 16,9% w grupie niwolumabu i 6,0% w grupie kontrolnej.

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) w całej populacji badania CheckMate 141

Skróty: OS – przeżycie całkowite, CI – przedział ufności, HR –

Jakość życia

Analizę jakości życia w badaniu Checkmate 141 przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze: EORTC QLQ C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L.

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

Wyniki oceny jakości życia przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. W zakresie średnich zmian wyniku w porównaniu do wartości wyjściowej w poszczególnych domenach kwestionariuszy pogrubieniem zaznaczono zmiany istotne klinicznie. Nie przeprowadzono analizy porównawczej między grupami ze względu na znaczne rozbieżności w liczebności grup, dla których dostępne były dane dotyczące jakości życia po 21 tyg.

EORTC QLQ C30

Zgodnie z AWA OT.4331.6.2018 jako istotną klinicznie przyjęto zmianę o 10 punktów. W przypadku domen dotyczących funkcjonowania i stanu ogólnego dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych parametrów wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/nasilenie objawów.

W grupie niwolumabu po 21 tygodniach nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w zakresie poprawy/pogorszenia funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych. Wartości bliskie granicy istotnej klinicznie osiągnięto w poprawie funkcjonowania społecznego oraz w domenie oceniającej wpływ bólu na jakość życia. W grupie stosujących standardową terapię stwierdzono natomiast istotne klinicznie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego oraz wpływu duszności na jakość życia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 na podstawie badania CheckMate 141

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
Funkcjonowanie fizyczne*	3,4 (11,5)	-11,4 (15,7)
Funkcjonowanie w rolach życiowych*	5,6 (21,4)	2,4 (24,4)
Funkcjonowanie emocjonalne*	1,1 (15,1)	-14,3 (20,8)
Funkcjonowanie poznawcze*	0,4 (18,1)	-7,1 (21,2)
Funkcjonowanie społeczne*	9,8 (20,8)	-28,6 (23,0)
Stan ogólny*	0,6 (26,9)	-1,2 (24,3)
Trudności finansowe^	0,9 (24,8)	-9,5 (16,3)
Zmęczenie^	-4,0 (19,0)	6,3 (21,1)
Nudności i wymioty^	1,7 (13,7)	-2,4 (6,3)
Ból^	-9,0 (25,6)	-2,4 (24,4)
Duszność^	0,0 (21,6)	14,3 (26,2)
Bezsenna noc^	-2,6 (26,9)	9,5 (25,2)
Spadek apetytu^	-3,4 (32,3)	9,5 (41,8)
Zaparcia^	-8,5 (29,3)	4,8 (12,6)
Biegunka^	1,7 (15,2)	0,0 (0,0)

* dodatnie wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a ujemne pogorszenie

^ ujemne wartości zmian oznaczają poprawę wyników, a dodatnie pogorszenie

EORTC QLQ-H&N35

Zgodnie z AWA OT.4331.6.2018 jako istotną klinicznie przyjęto zmianę o 10 punktów. Wartości dodatnie zmian oznaczają pogorszenie/ nasilenie objawów, a ujemne - poprawę.

W 21. tygodniu w grupie niwolumabu zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w porównaniu do stanu wyjściowego w zakresie suchości jamy ustnej, z kolei poprawę odnotowano w domenach obejmujących stosowanie leków przeciwbólowych i spadku masy ciała w związku z leczeniem. W grupie standardowej terapii istotne kliniczne pogorszenie odnotowano w zakresie bólu, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich, zmniejszonej seksualności, problemów z zębami oraz stosowania suplementów odżywczych. Natomiast istotną klinicznie poprawę odnotowano w zakresie trudności w otwieraniu ust, suchości w jamie ustnej, stosowania leków przeciwbólowych, stosowania cewnika do karmienia oraz utraty wagi.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EORTC QLQ-H&N35 na podstawie badania CheckMate 141

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
Ból	-7,1 (14,7)	12,3 (21,9)
Trudności z polykaniem	0,7 (16,6)	8,3 (21,0)

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
Zaburzenia sensoryczne	-3,3 (19,0)	14,3 (22,4)
Zaburzenia mowy	-3,2 (19,1)	1,6 (11,9)
Trudności z jedzeniem w towarzystwie	-1,5 (21,6)	-2,4 (25,8)
Trudności z kontaktami towarzyskimi	-2,9 (21,9)	11,4 (13,72)
Zmniejszona seksualność	0,5 (31,6)	21,4 (36,9)
Problemy z zębami	0,9 (19,5)	14,3 (32,5)
Trudności z otwieraniem ust	-2,5 (25,5)	-38,1 (23,0)
Suchość w jamie ustnej	12,5 (26,9)	-14,3 (26,2)
Gęsta ślina	0,9 (32,9)	-4,8 (35,6)
Kaszel	-1,7 (32,9)	4,8 (23,0)
Poczucie bycia chorym	-5,0 (23,3)	9,5 (31,7)
Stosowanie leków przeciwbólowych	-15,4 (48,9)	-28,6 (48,8)
Stosowanie suplementów odżywczych	2,6 (49,3)	14,3 (69,0)
Stosowanie cewnika do karmienia	-5,3 (32,4)	-14,3 (37,8)
Utrata wagi	-12,8 (52,2)	-14,3 (90,0)
Wzrost wagi	2,6 (53,7)	0,0 (0,0)

EQ-5D-3L

Zgodnie z AWA OT.4331.6.2018 jako istotną klinicznie przyjęto zmianę o 7 punktów. Dla oceny w skali VAS dodatnia zmiana wartości oznaczają poprawę. W przypadku domen kwestionariusza EQ-5D-3L w badaniu oceniano liczbę pacjentów, u których wystąpił jakkolwiek problem w zakresie ocenianego parametru.

Po 21 tygodniach terapii zarówno w grupie niwolumabu oraz w grupie standardowej terapii odnotowano trend w kierunku poprawy oceny jakości życia w wizualnej skali analogowej (VAS). W grupie stosującej terapię standardową poprawa jakości życia w skali VAS była istotna klinicznie. W 21. tygodniu obserwacji w grupie niwolumabu u 56% pacjentów występował ból/dyskomfort, natomiast w grupie kontrolnej u 86% pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L-VAS na podstawie badania CheckMate 141

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	Średnia zmiana (SD)	Średnia zmiana (SD)
VAS	5,7 (31,0)	12,7 (30,2)

Skróty: VAS - wizualna skala analogowa

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia EQ-5D-3L na podstawie badania CheckMate 141

Parametr	Niwolumab N=48	Standardowa terapia N=7
	n (%)	n (%)
Zdolność poruszania się	8 (17)	2 (29)
Samoopieka	2 (4)	0 (0)
Codziennie czynności	15 (31)	3 (43)
Ból/dyskomfort	27 (56)	6 (86)
Niepokój / Przygnębienie	14 (29)	2 (29)

Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W populacji całkowitej badania CheckMate 141 współczynnik przeżycia bez progresji choroby (PFS) po 6 miesiącach terapii wyniósł 19,7% w grupie niwolumabu i 9,9% w grupie standardowej terapii. W badaniu

nie odnotowano różnic pomiędzy grupami pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby po ok. 18 i ok. 24 miesiącach terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez progresji choroby (PFS) na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	Niwolumab N=240	Standardowa terapia N=121	HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
PFS (mies.) (wg. RECIST 1.1.)*	ok. 18	2,0 (1,9; 2,1)	2,3 (1,9; 3,1)	0,89 (0,70; 1,13) p=0,32
	min. 24,2	2,0 (1,9; 2,1)	2,3 (2,0; 3,1)	0,87 (0,68; 1,11)

*czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1.

Analiza danych z badania CheckMate 141, dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24,2 miesiąca, wskazała na statystycznie istotnie większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,51; p=0,03) oraz mniejszą szansę uzyskania stabilnej choroby (OR=0,54, p=0,01) w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą standardowej terapii. Wyniki podano wyłącznie dla populacji całkowitej. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – najlepsza odpowiedź na leczenie na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy*	Niwolumab N=240	Standardowa terapia N=121	OR (95% CI)^ wartość p
	n (%)	n (%)	
Odpowiedź obiektywna (ORR)**	32 (13,3)	7 (5,8)	2,51 (1,07; 5,86) p=0,03
Odpowiedź całkowita (CR)	7 (2,9)	1 (0,8)	3,61 (0,44; 29,64) p=0,23
Odpowiedź częściowa (PR)	25 (10,4)	6 (5,0)	2,23 (0,89; 5,59) p=0,09
Stabilna choroba	55 (22,9)	43 (35,5)	0,54 (0,33; 0,87) p=0,01
Progresja choroby	99 (41,3)	42 (34,7)	1,32 (0,84; 2,08) p=0,23
Odpowiedź niemożliwa do określenia	54 (22,5)	29 (24,0)	0,92 (0,55; 1,54) p=0,75

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

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (opis kryteriów w aneksie 12.3)

** odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

^oszacowanie własne analityków Agencji

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wyniosła 2,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,0 miesiące. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była ok. 2 razy dłuższa w grupie niwolumabu niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 9,7 miesiąca i 4 miesiące). Wyniki podano wyłącznie dla populacji całkowitej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności stosowania niwolumabu – czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania CheckMate 141

Punkt końcowy	Niwolumab N=240	Standardowa terapia N=121	Różnica median
	mediana (zakres)	mediana (zakres)	
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (mies.)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)	0,1
Czas trwania odpowiedzi na leczenie* (mies.)	9,7 (2,8-32,8)	4,0 (1,5-11,3)	5,7

*czas od pierwszej daty wystąpienia całkowitej (CR) lub częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Zgony

W badaniu Checkmate 141 odnotowano 2 zgony w grupie niwolumabu oraz 1 zgon w grupie standardowej terapii związane ze zastosowanym leczeniem.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony związane ze zastosowanym leczeniem odnotowane w badaniu Checkmate 141

Punkt końcowy	Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) [^] p
	n (%)	n (%)	
Zgony związane ze zastosowanym leczeniem	2 (1)	1 (1)	0,94 (0,09; 10,26) p=0,96

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)

W badaniu CheckMate 141 po minimum 24 miesiącach obserwacji odnotowano statystycznie istotne (IS) mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie leczonych niwolumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio RR=0,78, p<0,01 i RR=0,47, p=0,02). Pod względem najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie niwolumabu odnotowano IS mniejsze ryzyko wystąpienia nudności, anemii oraz astenii oraz IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych endokrynologicznych. Szczegółowe zestawienie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa – najczęściej występujące oraz wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia w badaniu CheckMate 141

Zdarzenie niepożądane		Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI) [^] p
		n (%)	n (%)	
TRAE ogółem		146 (61,9)	88 (79,3)	0,78 (0,68; 0,90) p<0,01
Ciężkie TRAE		17 (7,2)	17 (15,3)	0,47 (0,25; 0,89) p=0,02
TRAE występujące u co najmniej 15% pacjentów	zmęczenie	37 (15,7)	20 (18,0)	0,87 (0,53; 1,43) p=0,58
	nudności	22 (9,3)	23 (20,7)	0,45 (0,26; 0,77) p<0,01
	anemia	12 (5,1)	19 (17,1)	0,30 (0,15; 0,59) p<0,01
	astenia	10 (4,2)	17 (15,3)	0,28 (0,13; 0,58) p<0,01
Wybrane grupy TRAE	skórne	41 (17,4)	14 (12,6)	1,38 (0,78; 2,42) p=0,27
	endokrynologiczne	22 (9,3)	1 (0,9)	10,35 (1,41; 75,80) p=0,02
	związane z układem pokarmowym	20 (8,5)	16 (14,4)	0,59 (0,32; 1,09) p=0,09
	wątrobowe	7 (3,0)	5 (4,5)	0,66 (0,21; 2,03) p=0,47
	płucne	7 (3,0)	1 (0,9)	3,29 (0,41; 26,44) p=0,26
	reakcje nadwrażliwości/ reakcje na wlew	3 (1,3)	2 (1,8)	0,71 (0,12; 4,16) p=0,70
	urologiczne	3 (1,3)	2 (1,8)	0,71 (0,12; 4,16) p=0,70
Przerwanie leczenia z powodu TRAEs		10 (4,2)	10 (9,0)	0,47 (0,20; 1,10) p=0,08

^oszacowanie własne analityków Agencji

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem stopnia 3 lub 4

W badaniu CheckMate 141 po minimum 24 miesiącach obserwacji odnotowano statystycznie istotne (IS) mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. ogółem (RR=0,41, p<0,01) oraz anemii stopnia 3. lub 4 (RR=0,24; p=0,04). Większość TRAE stopnia 3-4 wystąpiło w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii. W grupie niwolumabu TRAE stopnia 3-4 raportowano 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. Szczegóły dotyczące TRAE stopnia 3-4 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem (TRAE) w badaniu CheckMate 141

Zdarzenie niepożądane		Niwolumab N=236	Standardowa terapia N=111	RR (95%CI)^ p
		n (%)	n (%)	
TRAE stopnia 3. lub 4. ogółem		36 (15,3)	41 (36,9)	0,41 (0,28; 0,61) p<0,01
Wybrane TRAE stopnia 3. lub 4.	zmęczenie	5 (2,0)	3 (2,7)	0,78 (0,19; 3,22) p=0,74
	nudności	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26
	anemia	3 (1,3)	6 (5,4)	0,24 (0,06; 0,92) p=0,04
	astenia	1 (0,4)	2 (1,8)	0,24 (0,02; 2,57) p=0,24
Wybrane grupy TRAE stopnia 3. lub 4.	skórne	0	2 (1,8)	0,09 (0,00; 1,95) p=0,14
	endokrynologiczne	1 (0,4)	0	1,42 (0,06; 34,53) p=0,83
	związane z układem pokarmowym	1 (0,4)	2 (1,8)	0,24 (0,02; 2,57) p=0,24
	wątrobowe	2 (0,8)	1 (0,9)	0,94 (0,09; 10,26) p=0,96
	płucne	2 (0,8)	0	2,36 (0,11; 48,81) p=0,58
	reakcje nadwrażliwości/ reakcje na wlew	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26
	urologiczne	0	1 (0,9)	0,16 (0,01; 3,84) p=0,26

^oszacowanie własne analityków Agencji

Analiza post hoc w podgrupie pacjentów, którzy przeżyli dwa lata od rozpoczęcia badania

Przeprowadzona analiza *post hoc* w podgrupie pacjentów, którzy przeżyli 2 lata wskazała na zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z profilem bezpieczeństwa wszystkich pacjentów leczonych niwolumabem w badaniu CheckMate 141. Jednakże w analizie *post hoc* stwierdzono większą częstość występowania TRAE u pacjentów, którzy przeżyli dwa lata (89,2%) w porównaniu z wszystkimi pacjentami leczonymi niwolumabem (61,9%). Najczęstszym TRAE w grupie pacjentów leczonych niwolumabem oraz pacjentów, którzy przeżyli dwa lata było zmęczenie. Natomiast najczęstszą pierwotną przyczyną zgonu w obu ramionach badania oraz wśród pacjentów, którzy doświadczyli później śmierci (>24 miesiącach po otrzymaniu pierwszej dawki leku) oraz tych, którzy doświadczyli wczesnej śmierci była progresja choroby.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Opdivo

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu oraz zastosować kortykosteroidy. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego w układem immunologicznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu, w przypadku:

- zapalenia płuc stopnia 3. i 4.,
- biegunki lub zapalenia jelita grubego stopnia 4.,
- zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (zwiększenia aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.),
- zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego (zwiększenia stężenia kreatyniny stopnia 4.),
- niedoczynności lub nadczynności tarczycy stopnia 4., zapalenia przysadki stopnia 4., niewydolności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzycy stopnia 4.,
- wysypki stopnia 4., Zespołu Stevens-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome - SJS) lub toksycznej nekrolizy naskórki (ang. toxic epidermal necrolysis -TEN);
- innych działań niepożądanych stopnia 4., nawracających stopnia 3. lub stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub przy braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

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

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

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

WHO:

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

Tabela 21. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Opdivo wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8219
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5090
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4418
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4389
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3371
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2763
Zakażenia i zarażenia	2343
Badania	2517
Zaburzenia układu nerwowego	2473
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	2234
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2026
Zaburzenia endokrynologiczne	1911
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1579
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1309
Zaburzenia serca	1118
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1113
Zaburzenia naczyń	827
Zaburzenia psychiczne	653
Choroby oczu	599
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	487
Zaburzenia układu immunologicznego	374
Zaburzenia ucha i błędnika	143
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	98
Funkcjonowanie społeczne	43
Kwestie związane z produktem	22
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	14

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 09.01.2019

URPL

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

EMA

W dniu 26 stycznia 2018 r. na stronie EMA podano komunikat, iż firma Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG oficjalnie powiadomiła Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o wycofaniu wniosku rozszerzającego stosowanie Opdivo o leczenie raka jelita grubego.

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

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

FDA

6 marca 2018 roku FDA zaaprobowało nowe dawkowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu zaawansowanego raka głowy i szyi (480 mg co 4 tygodnie). Obecnie niwolumab na terenie USA można stosować zarówno co 2 tygodnie w dawce 240 mg, jak i co 4 tygodnie w dawce 480 mg. Od 25.04.2018 r. na

terenie UE w leczeniu NPGS obowiązuje wariant dawkowania 240 mg co 2 tygodnie, natomiast dawka 480 mg co 4 tygodnie jest zalecana wyłącznie w czerniaku i raku nerkowokomórkowym.

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

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych

Należy przyjąć, zgodnie z ustawową definicją RDTL, że u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu, w związku z czym jako komparator dla niwolumabu należy przyjąć najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care). Brak jest badań, w których niwolumab porównano z BSC, jednakże wydaje się iż skuteczność terapii BSC jest nie większa niż terapii standardowej stosowanej w ramieniu komparatora w badaniu CheckMate 141. Dla porównania wyniki skuteczności BSC w badaniu Machiels 2011 dotyczącym terapii pacjentów z przerzutowym lub nawracającym płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi przedstawiono w podrozdziale Rokowanie w rozdziale 4.1. Jednakże warto zaznaczyć, iż jest to badanie odnalezione w ramach niesystematycznego wyszukiwania.

Ponadto ze względu na niedawną (4.09.2018 r.) rejestrację w Europie pembrolizumabu we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu) w ramach niniejszej analizy za komparator dodatkowy uznano pembrolizumab. Pembrolizumab stanowi komparator wyłącznie w podgrupie populacji docelowej – u pacjentów z rakiem języka leczonych radioterapią oraz chemioterapią pochodnymi platyny, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę oraz wyniki badania rejestracyjnego pembrolizumabu dla powyższego wskazania (Keynote 040).

Tabela 22. Charakterystyka badania pembrolizumabu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Keynote 040 (na podstawie ClinicalTrials* oraz Cohen 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Randomizowane badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym, hipoteza: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie.</p> <p><u>Komparator:</u> Standardowa terapia w postaci monoterapii dobierana przez lekarza: - metotreksat: 40-60 mg/m² raz na tydzień lub - docetaksel: 75 mg/m² co 3 tygodnie lub - cetuksymab: pierwsza dawka 400 mg/m²., kolejne: 250 mg/m² raz na tydzień</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq18 lat i stan w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy rak głowy lub szyi (jamy ustnej, nosogardła, gardła dolnego, krtani) niepodatny na terapię miejscową, • progresja choroby w trakcie lub po wcześniejszej terapii na bazie platyny zastosowanej w nawrotowej i/lub przerzutowej chorobie lub nawrót lub progresja choroby w ciągu 3-6 miesięcy od poprzedniej terapii multimodalnej zawierającej platynę, zastosowanej na miejscowo zaawansowaną chorobę, • nie więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia choroby nawrotowej lub przerzutowej, • znany status ekspresji PD-L1, • co najmniej jedna zmiana mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub jakiegokolwiek innej formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania, • Leczenie przeciwnowotworowe przeciwciałem monoklonalnym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg. RECIST 1.1 i wg. zmodyfikowanej RECIST 1.1**, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi • bezpieczeństwo. <p>Wszystkie powyższe punkty końcowe oceniono również w podgrupie pacjentów z łącznym pozytywnym wynikiem PD-L1 1lub wyższym.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsza chemioterapia, terapia celowana molekularnie lub radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, Zdiagnozowany i/lub leczony inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem leczenia podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry i/lub resekcji raka in situ szyjki macicy i/lub sutka, Wcześniejsza terapia z zastosowaniem terapii anti-PD-1 lub anti-PD1-L1 lub -L2 lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym pembrolizumabu (MK-3475), <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa pembrolizumabu: 247 Grupa terapii standardowej: 248</p>	

*<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02252042?sect=X01256&view=results> (dostęp: 16.01.2019 r.)

**skala zbliżona do RECIST 1.1 z tym wyjątkiem, że wymagana jest ocena potwierdzająca progresję choroby > 4 tygodnie po pierwszym udokumentowaniu progresji

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

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu nie oceniono jakości życia pacjentów zależnej od zdrowia.

W badaniu Keynote 040 terapia pembrolizumabem skutkowała statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi w porównaniu z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza. W grupie leczonych pembrolizumabem odnotowano 20% redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,80, p=0,02). Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast stosujących terapię standardową – 6,9 miesiąca. Po 12 miesiącach obserwacji współczynnik przeżycia całkowitego wyniósł 37,0% w grupie pembrolizumabu i 26,5% w grupie kontrolnej.

W badaniu Keynote 040 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania Keynote 040 – ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Pembrolizumab N=247	Standardowa terapia N=248	HR (95%CI)
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
OS (mies.)	8,4 (6,4; 9,4)	6,9 (5,9; 8,0)	0,80 (0,65; 0,98) p=0,02
PFS (wg. RECIST 1.1) (mies.)	2,1 (2,1; 2,3)	2,3 (2,1; 2,8)	0,96 (0,79; 1,16) p=0,33
PFS (wg. zmodyfikowanej skali RECIST 1.1) (mies.)	3,5 (3,1; 4,4)	4,8 (4,1; 5,7)	1,04 (0,86; 1,27)
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (mies.)	4,5 (IQR 2,3; 6,4)	2,2 (IQR 2,1; 3,5)	bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mies.)	18,4 (2,7; 18,4)	5,0 (1,4; 18,8)	bd

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

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

Analiza danych z badania Keynote 040 wykazała brak statystycznie istotnych różnic między grupą leczonych pembrolizumabem a leczonych terapią standardową pod względem szansy uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie oraz szansy uzyskania odpowiedzi obiektywnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności stosowania pembrolizumabu w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania Keynote 040 – dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy*	Pembrolizumab N=247	Standardowa terapia N=248	OR (95% CI)^
	n (%)	n (%)	
Odpowiedź obiektywna (ORR)**	36 (14,6)	25 (10,1)	1,52 (0,88; 2,62) p=0,13
Odpowiedź całkowita (CR) potwierdzona lub niepotwierdzona	4 (1,6)	1 (0,4)	4,07 (0,45; 36,64) p=0,21
Odpowiedź częściowa (PR) potwierdzona lub niepotwierdzona	32 (13,0)	24 (9,7)	1,39 (0,79; 2,45) p=0,25
Stabilna choroba	56 (22,7)	65 (26,2)	0,83 (0,55; 1,24) p=0,36
Progresja choroby	108 (43,7)	97 (39,1)	1,21 (0,85; 1,73) p=0,30

* ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

**odpowiedź obiektywna stanowiła sumę odpowiedzi całkowitych i częściowych

^oszacowanie własne analityków Agencji

W badaniu Keynote 040 odnotowano statystycznie istotne mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) dowolnego stopnia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub 4. w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu ze standardową terapią, odpowiednio RR=0,75, p<0,01; RR=0,37, p<0,01. Wśród TRAE występujących u co najmniej 15% pacjentów w jednej z grup, w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie rzadziej występowała wysypka niż w grupie kontrolnej (RR=0,53, p=0,02). Natomiast w grupie leczonych pembrolizumabem statystycznie istotnie częściej występowała niedoczynność tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,91, p<0,01). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) dowolnego stopnia odnotowane w badaniu Keynote 040

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=246	Standardowa terapia N=234	RR (95%CI)^ p
	n (%)	n (%)	
TRAE ogółem	155 (63)	196 (84)	0,75 (0,67; 0,84) p<0,01
TRAE prowadzące do śmierci	4 (2)	2 (1)	1,90 (0,35; 10,29) p=0,46
TRAE występujące u co najmniej 15% pacjentów	zmęczenie	31 (13)	0,69 (0,45; 1,05) p=0,08
	wysypka	19 (8)	0,53 (0,31; 0,91) p=0,02
Wybrane grupy TRAE występujące u co najmniej 2% pacjentów	niedoczynność tarczycy	37 (15)	3,91 (1,93; 7,92) p<0,01
	zapalenie płuc	10 (4)	3,17 (0,88; 11,38) p=0,08
	reakcja związana z infuzją	8 (3)	1,09 (0,40; 2,95) p=0,87
	ciężka reakcja skórna	7 (3)	0,74 (0,28; 1,95) p=0,54
	Nadczynność tarczycy	5 (2)	4,76 (0,56; 40,41) p=0,15
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	15 (6)	12 (5)	1,19 (0,57; 2,49) p=0,65

^ oszacowanie własne analityków Agencji

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem (TRAE) odnotowane w badaniu Keynote 040

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=246	Standardowa terapia N=234	RR (95%CI)^ p
	n (%)	n (%)	
TRAE ogółem	33 (13)	85 (36)	0,37 (0,26; 0,53) p<0,01
TRAE prowadzące do śmierci	4 (2)	2 (1)	1,90 (0,35; 10,29) p=0,46
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	12 (5)	9 (4)	1,27 (0,54; 2,95) p=0,58

^ oszacowanie własne analityków Agencji

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Opdivo obejmuje raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, jest zatem szersze niż oceniane wskazanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem uznać, że pozytywna ocena stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Opdivo dokonana przez EMA dotyczy wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Opdivo u pacjentów z NPGS

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Terapię lekiem Opdivo oceniano w jednym, głównym badaniu z udziałem 361 pacjentów z rozprzestrzeniającym się płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (NPGS) pomimo terapii opartej na pochodnych platyny. Opdivo stosowano w monoterapii i porównywano z innym lekiem przeciwnowotworowym (cetuksymab, metotreksat lub docetaksel) wybranym przez lekarza prowadzącego. Pacjenci, którym podawano lek Opdivo przeżywali średnio 7,5 miesiąca w porównaniu z 5,1 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących inny lek wybrany przez lekarza prowadzącego.</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Opdivo (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: zmęczenie, biegunka, nudności (mdłości), wysypka i świąd, ból stawów, mięśni i kości oraz niedoczynność tarczycy; większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego.</p> <p>Stosowanie leku Opdivo często powoduje działania niepożądane związane z aktywnością układu odpornościowego w narządach organizmu. Większość z nich ustępuje w następstwie właściwego leczenia lub zaprzestania podawania leku Opdivo.</p> <p>Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Opdivo znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p>	<p>Europejska Agencja Leków uznała, że przekonująco wykazano, iż lek Opdivo przynosi korzyści pacjentom z niektórymi zaawansowanymi nowotworami (m.in. NPGS), albo wydłużając czas przeżycia pacjentów, albo wydłużając czas bez postępu choroby.</p> <p>(...) Korzyści ze stosowania leku Opdivo, przewyższają działania niepożądane, które uznano za możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiednich środków. W związku z tym EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Opdivo przewyższają ryzyko, i że może on być dopuszczony do stosowania w UE.</p>

NPGS - nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny prof. Nawrocki relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania niwolumabu określił jako wysoką u chorych w dobrym i bardzo dobrym stanie ogólnym oraz nieokreśloną u pozostałych chorych.

Dr Jagielska w przesłanej opinii wskazała, że *istotną korzyścią jest wydłużenie czasu do progresji i wydłużenie całkowitego przeżycia.*

W udzielonej opinii na temat relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania niwolumabu, prof. Krawczyk wskazał, że *terapia niwolumabem u chorych na raka języka (...) po wyczerpaniu wszystkich dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych 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 zapalenie płuc, niedoczynność przysadki i inne. Powikłania te występują najczęściej w stopniu 1-2 wg CTC i nie wymagają przerwania leczenia. Poważne powikłania terapii w stopniu 3-4 zdarzają się u kilku procent chorych i mogą wymagać zakończenia leczenia (np. śródmiąższowe zapalenie płuc, hepatotokstyczność). Zgony z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc mogą zdarzyć się sporadycznie.*

8. Konkurencyjność cenowa

Jako terapie alternatywne w stosunku do niwolumabu przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC) oraz dodatkowo pembrolizumab. Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie włączane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC w ramach niniejszego raportu. Jak wskazał ekspert prof. Krawczyk w populacji docelowej można zastosować paliatywną resekcję, radioterapię lub leczenie objawowe, a u chorych po niepowodzeniu wymienionych metod leczenia stosuje się wyłącznie obserwację i opiekę paliatywną. Przedstawiono natomiast jedynie porównanie kosztów terapii niwolumabem i pembrolizumabem.

Koszt terapii, wg informacji zawartych w zleceniu MZ, obejmuje podanie 18 fiolek á 4 ml leku Opdivo. We wniosku nie wskazano uzasadnienia ceny leku, aczkolwiek jest ona wyższa zarówno od obowiązującej ceny hurtowej brutto wg Obwieszczenia MZ z dnia 27.12.2018 roku, jak i ceny oszacowanej na podstawie komunikatu DGL z września 2018 r. W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, w ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Opdivo wg aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 27.12.2018 roku oraz ceny realnej oszacowanej z komunikatu DGL.

Zgodnie z ChPL Keytruda, pembrolizumab stosuje się w leczeniu płaskonabłonkowego raka szyi i głowy. Należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie leku Keytruda jest zawężone względem wskazania Opdivo i dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej. Zalecana dawka w ww. wskazaniu to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Pembrolizumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 25 mg/ml w fiolece o objętości 4 ml oraz proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg. Koszt obydwu postaci w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej jest taki sam (uwzględniając cenę z Obwieszczenia MZ oraz z komunikatu DGL).

Do poniższych oszacowań cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc wrzesień 2018 r. W przypadku ubiegania się o finansowanie leku Keytruda w ramach RDTL planowany okres terapii mógłby wynosić nie więcej 3 cykle terapii (9 tyg. terapii).

Koszt 6-tygodniowej terapii (3 cykle) niwolumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. 48,3 tys. zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie około 29 tys. zł. Dla porównania koszt 6-tyg. terapii (2 cykle) pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 67,6 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 27,7 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL. W przypadku zastosowania 3 cykli terapii pembrolizumabem jej koszt wyniósłby ok. 101,4 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 41,6 tys. zł wg ceny z komunikatu DGL za wrzesień 2018 r.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii w dwóch wariantach cenowych.

Tabela 28. Koszty terapii niwolumabem oraz pembrolizumabem wg cen na podstawie Obwieszczenia MZ i na podstawie komunikatu DGL

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml [brutto PLN]		Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml [brutto PLN]	
	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (komunikat DGL za wrzesień 2018 r.)	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (komunikat DGL za wrzesień 2018 r.)
Koszt opakowania	2 683,32	1 609,99	16 899,52	6 925,87
Koszt 1 mg leku	67,08	40,25	169,00	69,26
Koszt 6-tyg. terapii	48 299,76 (3 cykle)	28 979,82 (3 cykle)	67 598,08 (2 cykle)	27 703,46 (2 cykle)
Koszt 3 cykli terapii	48 299,76 (6 tyg.)	28 979,82 (6 tyg.)	101 397,12 (9 tyg.)	41 555,20 (9 tyg.)

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

Profesor Nawrocki w swojej opinii wskazał, iż *brak jest szczegółowych danych dla populacji polskiej dotyczących wielkości subpopulacji chorych na nawrotowego i przerzutowego raka języka po wyczerpaniu standardowych opcji leczenia, którzy mogliby skorzystać z niwolumabu (dobry stan sprawności)*. Szacuje się, że takich chorych jest nie więcej niż kilkudziesięciu rocznie.

Zgodnie z opinią prof. Krawczyka pacjenci z populacji docelowej są zazwyczaj w złym stanie sprawności oraz występuje u nich dysfunkcja ważnych układów i narządów. Z tego względu większości chorych z populacji docelowej nie będzie można zakwalifikować do leczenia niwolumabem (do leczenia mogą być kwalifikowani tylko chorzy w stanie sprawności wg WHO 0-1). *Ponadto populacja chorych na raka języka po radioterapii oraz po chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie jest zbyt liczna, co znacznie ogranicza wskazania do leczenia*. Zdaniem prof. Krawczyka można oszacować, że terapia niwolumabem będzie możliwa u kilkunastu do dwudziestu kilku osób z tej grupy pacjentów rocznie w skali całego kraju.

Natomiast dr Jagielska powołując się na własne dane oszacowała, iż *liczebność populacji docelowej wyniesie nie więcej niż 100 pacjentów rocznie*. Jednakże biorąc pod uwagę przytoczone powyżej opinie prof. Krawczyka i prof. Nawrockiego wydaje się, iż może być to wartość zawyżona biorąc pod uwagę to, że nie wszyscy chorzy będą mogli być zakwalifikowani do leczenia niwolumabem ze względu na stan sprawności.

Wielkość populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii prof. Krawczyka. Ze względu na to, iż ekspert nie doprecyzował ile dokładnie może być pacjentów z populacji docelowej w ramach obliczeń przyjęto, iż minimalna roczna liczba pacjentów, którzy mogą potrzebować terapii niwolumabem wyniesie 10 osób a maksymalna liczba wyniesie 30 osób. W zakresie tym mieszczą się wartości podane przez prof. Krawczyka.

Ze względu na to, iż cena opakowania leku Opdivo 1 fiol. po 4 ml oszacowana na podstawie wartości terapii podanej w zleceniu MZ przekracza cenę z aktualnego Obwieszczenia MZ, wyniki AWB obliczono na podstawie ceny z Obwieszczenia MZ z dnia 27.12.2018 roku. Ponadto ze względu na to, że lek Opdivo jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych², do oszacowań przyjęto również realną cenę opakowania leku obliczoną na podstawie danych DGL za wrzesień 2018 r. Warto zauważyć, iż w refundacji dostępne jest także większe opakowanie leku Opdivo 10 mg/ml 1 fiol. po 10 ml, EAN 5909991220518. Jednakże koszt za mg leku wg Obwieszczenie MZ oraz danych DGL za wrzesień 2018 w przypadku obu produktów jest taki sam.

Cenę pembrolizumabu przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ oraz wg komunikatu DGL za miesiąc wrzesień 2018 r. Dawkowanie przyjęto za ChPL dla leku Keytruda.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem dla płatnika publicznego w zależności od wielkości populacji (od 10 do 30 pacjentów) wyniesie:

- od ok. 4,2 mln zł do ok. 12,6 mln zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenie MZ oraz
- od ok. 2,5 mln zł do ok. 7, 5 mln zł przy uwzględnieniu ceny realnej na podstawie danych DGL.

Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego na refundację pembrolizumabu w analizowanej populacji, są wyższe od oszacowanych dla niwolumabu przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ oraz niższe przy uwzględnieniu ceny obliczonej na podstawie danych DGL za wrzesień 2018 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

² Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27.12.2018 roku Opdivo jest obecnie refundowany w programach lekowych: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43), B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64), B.100. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 81)

Tabela 29. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Opdivo i Kaytruda

Dane kosztowe	Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, 1 fiołka 4 ml [brutto PLN]		Keytruda (pembrolizumab) 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml [brutto PLN]	
	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (komunikat DGL za wrzesień 2018 r.)	Cena z Obwieszczenia MZ	Cena rzeczywista (komunikat DGL za wrzesień 2018 r.)
Minimalny wariant oszacowania (10 pacjentów populacji docelowej)				
Koszt 6 tygodni terapii populacji docelowej (niwolumab – 3 cykle, pembrolizumab – 2 cykle)	482 998	289 798	675 981	277 035
Koszt 3 cykli terapii populacji docelowej (niwolumab 6 tyg., pembrolizumab 9 tyg.)	482 998	289 798	1 013 971	415 552
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	4 185 979	2 511 584	5 745 837	2 354 794
Maksymalny wariant oszacowania (30 pacjentów populacji docelowej)				
Koszt 6 tygodni terapii populacji docelowej (niwolumab – 3 cykle, pembrolizumab – 2 cykle)	1 448 993	869 395	2 027 942	831 104
Koszt 3 cykli terapii populacji docelowej (niwolumab 6 tyg., pembrolizumab 9 tyg.)	1 448 993	869 395	3 041 914	1 246 656
Koszt rocznej terapii populacji docelowej	12 557 938	7 534 753	17 237 510	7 064 383

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.01.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną polską rekomendację oraz 6 zagranicznych (z czego 3 rekomendacje NICE). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2013 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwrócono uwagę, że niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia (CTH). • Wskazano, że w monoterapii najwyższą aktywność (w nawiasach podano odsetek obiektywnych odpowiedzi) wykazują: cisplatyna (do 30%), taksany (do 35%) oraz metotreksat (6–30%), ifosfamid (ok. 25%), bleomycyna (do 20%) i fluorouracyl (ok. 15%). Zastosowanie schematów złożonych z 2 lub więcej leków nieco zwiększa skuteczność. • U chorych z nawrotami i/lub uogólnieniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi kojarzenie CTH według schematu PF (skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym) z cetuksymabem pozwala uzyskać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłącznie CTH. • Schematy CTH z cisplatyną są wysoce toksyczne, w związku z czym mogą być one stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem. Chorzy ze znacznym upośledzeniem stopnia sprawności (> 2 w skali WHO) nie powinni być kwalifikowani do CTH, a terapię z wyboru jest leczenie objawowe. <p><u>Rak jamy ustnej</u> Najczęstszymi lokalizacjami raka jamy ustnej są ruchoma część języka i dno jamy ustnej. Cechuje go wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, co jest spowodowane bogatym unaczynieniem chłonnym. Z tego powodu istotną rolę w leczeniu odgrywa selektywne wycięcie lub napromienianie układu chłonnego szyi.</p> <p><u>Rak ustnej części gardła:</u> Chirurgia jest postępowaniem z wyboru w rakach gruczołowych i alternatywnym w wysoko zróżnicowanych rakach podstawy języka. W przypadku przeciwwskazań do chemioradioterapii stosuje się metody leczenia zachowawczego. Integralną część protokołów leczenia zachowawczego powinno stanowić szybkie (ok. 6 tygodni po CTH/RT) chirurgiczne usunięcie węzłów chłonnych, jeżeli pierwotnie zajęte węzły nie uległy całkowitej regresji. Leczenie chirurgiczne jest zalecane w rakach wysoko zróżnicowanych podstawy języka i raku gruczołowym. W rakach nisko zróżnicowanych lub niezróżnicowanych leczeniem z wyboru jest zawsze CRTH. Jeśli radykalna CRTH lub inne leczenie zachowawcze nie są możliwe z powodu zaawansowania raka lub upośledzenia stopnia sprawności oraz odżywienia chorych, należy rozważyć paliatywną RT lub CTH (możliwe jest zastosowanie radykalnej RT w przypadku regresji po CTH - postępowanie niestandardowe) albo stosować leczenie objawowe.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p style="text-align: center;">NCCN 2018 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi (nie przedstawiono terapii zalecanych wyłącznie w leczeniu nowotworów nosogardła)</p> <p>Tam gdzie nie podano inaczej siłę rekomendacji określono na 2A.</p> <p>W terapii raka nieresekcyjnego oraz nawrotów i przerzutów (w przypadku braku możliwości przeprowadzenia operacji lub radioterapii) w I linii leczenia zaleca się następujące opcje terapeutyczne:</p> <p><u>leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o cisplatyna lub karboplatyna/5-fluorouracyl (5-FU)/cetuksymab [siła zaleceń 1] (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel lub paklitaksel, o cisplatyna/cetuksymab (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna/5-FU, o cisplatyna lub karboplatyna/docetaksel/cetuksymab (oprócz raka nosogardła), o cisplatyna lub karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab (oprócz raka nosogardła). <p><u>monoterapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o cisplatyna, o karboplatyna, o paklitaksel, o docetaksel, o 5-fluorouracyl, o metotreksat, o cetuksymab (nie w raku nosogardła), o kapecytabina, <p>W II lub dalszych liniach leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> o terapie skojarzone zalecane w I linii leczenia, o monoterapie zalecane w I linii leczenia, o niwolumab (w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny) [siła zaleceń 1], o pembrolizumab: <ul style="list-style-type: none"> o w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, o w nowotworach nosogardła, wcześniej leczonych, PD-L1 pozytywnych nawrotowych lub przerzutowych [siła zaleceń 2B], o afatyn b (w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny) [siła zaleceń 2B]. <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2 A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</p> <p>2 B – konsensus zalecający interwencję w oparciu dowody niższej jakości</p>
<p style="text-align: center;">NICE 2018 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacje dotyczą nowotworów górnych dróg oddechowych i pokarmowych</p> <p>W przypadku płaskonabłonkowego raka jamy ustnej we wczesnym stadium choroby zaleca się leczenie chirurgiczne.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p style="text-align: center;">NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania niwolumabu w leczeniu nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi po chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p> <p>Niwolumab jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drug Fund jako opcja w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny tylko gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresja choroby nastąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii; - stosowanie niwolumabu zostanie przerwane po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby; - przestrzegane są warunki zawarte w porozumieniu dotyczącym dostępu do leczenia przed podjęciem ostatecznych decyzji o finansowaniu (ang. managed access agreement). <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2008 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania cetuksymabu w leczeniu miejscowo zaawansowanych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi</p> <p>Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią jest zalecany jako opcja leczenia tylko dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi, których wynik w skali Karnofsky'ego wynosi 90% lub więcej (stan prawidłowej aktywności, niewiele dolegliwości i objawy choroby) i u których wszystkie formy chemioradioterapii oparte na pochodnych platyny są przeciwwskazane.</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p>ASCO 2017 (USA) Konflikt interesów: większość członków Panelu Ekspertów nie ujawniała żadnych powiązań stanowiących konflikt</p>	<p>Wytyczne dotyczą dodania terapii układowej do radioterapii radykalnej w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów jamy ustnej i gardła</p> <ul style="list-style-type: none"> • W stadium choroby IVA-IVB w przypadku radioterapii radykalnej zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesne podawanie dużych dawek cisplatyny (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja); - jednoczesne podawania cetuksymabu lub karboplatyny-fluorouracylu, pacjentom którzy nie są zdolni do przyjmowania wysokich dawek cisplatyny (dowody wysokiej jakości; warunkowa rekomendacja) - jednoczesne podawanie cisplatyny cotygodniowo pacjentom, którzy nie są w stanie przyjmować cisplatyny w dużych dawkach (dowody niskiej jakości; warunkowa rekomendacja) - nie zaleca się jednoczesnego podawania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów leczonych radioterapią (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja); - podawana dotętniczo chemioterapia nie powinna być stosowana u pacjentów leczonych radioterapią (dowody wysokiej jakości; silna rekomendacja). <ul style="list-style-type: none"> • W stadium choroby III zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesną terapię układową u pacjentów w stopniu T3 N0-1 zaawansowania nowotworu (wg klasyfikacji TNM) otrzymujących radioterapię (dowody o umiarkowanej jakości; silna rekomendacja); - jednoczesną terapię układową u pacjentów w stopniu T1-T2 N1 zaawansowania nowotworu (wg klasyfikacji TNM) otrzymujących radioterapię, u których występuje szczególnie istotne ryzyko nawrotu miejscowego (dowody o niskiej jakości; warunkowa rekomendacja); • W stadium choroby I-II zaleca się niestosowanie jednoczesnej terapii układowej (dowody o niskiej jakości; warunkowa rekomendacja). <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji została oceniona narzędziem GRADE. Ponadto predefiniowany, zmodyfikowany proces Delphi został zaimplementowany do ustalenia ostatecznej siły rekomendacji.</i></p>
<p>EHNS-ESMO-ESTRO 2010 Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z nowotworami płaskonabłonkowymi głowy i szyi</p> <p>Strategia leczenia</p> <p>Leczenie zależy od umiejscowienia guza pierwotnego i jego zasięgu. We wczesnym stadium choroby (I-II) zarówno chirurgia zachowawcza jak i radioterapia (zewnątrzna radioterapia lub brachyterapia) dają podobne rezultaty kontroli miejscowej choroby (zalecenie oparte na badaniach retrospektywnych). Nowoczesna radioterapia powinna obejmować radioterapię konformalną 3D lub radioterapię z dynamiczną modulacją dawki (IMRT, ang. intensity-modulated radiation therapy).</p> <p>Standardowe opcje leczenia miejscowo zaawansowanego NPGS (stadium III-IV) obejmują: operację z rekonstrukcją i pooperacyjną radioterapią, a u pacjentów u których stwierdzono podczas operacji cechy wysokiego ryzyka, pooperacyjną chemioradioterapię pochodną platyny [I, A]. U pacjentów nieresekcyjnych standardową terapią jest chemioradioterapia [I, A]. Radioterapia z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu wykazała wyższy wskaźnik odpowiedzi, dłuższe przeżycie bez progresji choroby (ang. disease-free progression) i dłuższe przeżycie całkowite OS w porównaniu z radioterapią [II, B].</p> <p>Miejscowy, regionalny lub przerzutowy nawrót choroby</p> <p>W wybranych przypadkach miejscowego nawrotu choroby, operacja lub ponowna radioterapia może być rozważona. Dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna. Terapia pierwszej linii w przypadku nawrotu u pacjentów w dobrym stanie sprawności (ang. fit) powinna uwzględniać skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatynę z 5-fluorouracylem. Terapia taka skutkuje dłuższym przeżyciem niż monoterapia 5-fluorouracylem [II, A]. U pacjentów, u których tolerancja polichemioterapii jest mała należy stosować monochemioterapię. Cotygodniowo podawany metotreksat można uznać za akceptowalną terapię [I, A]. Ponieważ nie ma porównania między taksanami i metotreksatem w monoterapii, trudno jest stwierdzić, czy taksany są użyteczne w tym wskazaniu. Monoterapia cetuksymabem ma korzystny profil bezpieczeństwa oraz aktywność porównywalną z monoterapią metotreksatu.</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.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</p> <p>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</p> <p>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</p>

Skróty: RT – radioterapia, CTH – chemioterapia, CRTH – chemioradioterapia, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), NPGS - nowotwór płaskonabłonkowy głowy i szyi, CH - chemioterapia, 5-FU - 5-fluorouracyl, WHO - światowa organizacja zdrowia, RCT - randomizowane badanie kliniczne, ECOG - skala oceny pacjentów onkologicznych

Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny jest rekomendowany w wytycznych NCCN 2018 oraz NICE 2017. Wytyczne NICE zalecają ograniczenie stosowania leku do sytuacji gdy progresja choroby wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii oraz rekomendują przerwanie terapii po 2 latach ciągłego leczenia lub wcześniej w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W wytycznych EHNS–ESMO–ESTRO z 2010 r. wskazano, że w wybranych przypadkach pacjentów z miejscowym nawrotem choroby rozważona może być operacja lub ponowna radioterapia, jednakże dla większości pacjentów standardową terapią jest chemioterapia paliatywna (np.: cetuksymab z cisplatyną lub karboplatyną z 5-fluorouracylem, monoterapia jednym z powyższych eków, metotreksat).

Również w wytycznych PTOK 2013 podano, iż niewielu chorych z nawrotami miejscowo-regionalnymi kwalifikuje się do ratującej chirurgii lub powtórnej radioterapii radykalnej. U większości chorych jedyną metodę leczenia stanowi chemioterapia. Wśród rekomendowanych leków znalazły się: cisplatyna, taksany, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna i fluorouracyl w monoterapii lub skojarzeniu. Wskazano również na możliwość zastosowania schematu PF (skojarzenie cisplatyny i fluorouracylu we wlewie ciągłym) z cetuksymabem. Jednakże w wytycznych zaznaczono, że schematy chemioterapii z cisplatyną są wysoce toksyczne, w związku z czym mogą być one stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stopniu sprawności i/lub z rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania. W pozostałych przypadkach alternatywę stanowi mniej toksyczna monoterapia metotreksatem.

Wytyczne NCCN 2018 w II lub kolejnej linii leczenia nieoperacyjnych, nawrotowych lub przerzutowych NPGS rekomendują monoterapię lekami stosowanymi w I linii leczenia lub terapię skojarzoną tymi lekami (cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, docetaksel, 5-fluorouracyl, metotreksat, cetuksymab, kapecytabina). Ponadto w II i dalszych liniach leczenia, w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po terapii opartej na związkach platyny rekomendowane oprócz niwolumabu (siła zaleceń 1) są pembrolizumab (siła zaleceń 2B) oraz afatynib (siła zaleceń 2B).

Pembrolizumab we wrześniu 2018 r. został zarejestrowany przez EMA w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. Ma on jednak słabszą rekomendację NCCN niż niwolumab w tym wskazaniu, co może wynikać z faktu, że w trakcie przygotowywania wytycznych NCCN nie uwzględniono wyników badania rejestracyjnego pembrolizumabu dla tego wskazania Keynote-040. Wyniki badania opublikowano w listopadzie 2018 r. Pembrolizumab mógłby stanowić komparator niwolumabu w podgrupie pacjentów z populacji docelowej, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej.

Afatynib jest zalecany przez wytyczne NCCN w nowotworach innych niż nosogardła, w przypadku progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Jednakże afatynib nie jest zarejestrowany w Europie w tym wskazaniu. Biorąc pod uwagę, iż w Europie dostępne są leki zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu afatynibu nie uznano za potencjalny komparator niwolumabu.

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych dotyczące terapii rekomendowanych oraz stosowanych u chorych na płaskonabłonkowego raka języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Sergiusz Nawrocki Ekspert w dziedzinie Radioterapii Onkologicznej NU-MED Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr Beata Jagielska Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie Onkologii Klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Brak aktywnego leczenia w tym wskazaniu. Możliwe tylko leczenie objawowe, które nie ma wpływu na nieuchronną, naturalną progresję choroby nowotworowej bez aktywnego leczenia.</i>	<i>W Polsce nie ma możliwości zastosowania aktywnego leczenia. Możliwa jest jedynie obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.</i>	<i>W zależności od stopnia sprawności chorego leczenie metotreksatem lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</i>
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Brak aktywnego leczenia.</i>	<i>Postępowanie zindywidualizowane w zależności od sytuacji klinicznej (paliatywna resekcja, radioterapia lub leczenie objawowe). U chorych po niepowodzeniu wymienionych metod leczenia stosuje się wyłącznie obserwację i opiekę paliatywną. Są to najtańsze technologie medyczne dostępne dla takich chorych.</i>	<i>W zależności od stopnia sprawności chorego leczenie metotreksatem lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Niwolumab w badaniu III fazy u chorych w dobrym stanie ogólnym istotnie wydłużył przeżycie jak też czas do progresji* oraz poprawił jakość życia w porównaniu do monoterapii (metotrexat, docetaxel, cetuximab). Większy zysk z leczenia odnoszą chorzy z ekspresją PDL1>1% w tkance guza.</i>	<i>(...) po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych (czyli także po chemioterapii II linii np. za pomocą metotreksatu, która wykazuje znikomą skuteczność) nie ma w chwili obecnej w Polsce żadnych rekomendowanych i uważanych za skuteczne metody leczenia raka języka (inaczej sytuacja przedstawia się w krajach Unii Europejskiej – wytyczne NCCN i ESMO.</i>	<i>W niskich stopniach zaawansowania leczeniem z wyboru jest chirurgia lub radioterapia a w zaawansowanych radiochemioterapia. W przypadku braku możliwości zastosowania leczenia radykalnego leczenie systemowe oparte o cisplatinę dla wybranych sytuacji klinicznych w dobrym stopniu sprawności, u chorych w stopniu sprawności 2, do rozważenia metotreksat i BSC. W przypadku raków nawrotowych należałoby rozważyć leczenie niwolumabem jako najskuteczniejszym na obecnym etapie wiedzy.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	<i>Używane w Polsce i na świecie wytyczne np.: NCCN rekomendują niwolumab.</i>	<i>Polskie rekomendacje pod redakcją A. Kaweckiego i S. Nawrockiego z 2013 roku są nieaktualne w stosunku do zaleceń ESMO.</i>	<i>Niwolumab jako najskuteczniejszy na obecnym etapie wiedzy.</i>

*w badaniu CheckMate 141, w całej populacji badania, po min. 24 mies. obserwacji nie wykazano IS różnicy między grupami pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS)

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W Polsce refundowane we wskazaniu ICD-10 C01 (nowotwór złośliwy nasady języka) są następujące substancje czynne: bleomycyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina. Ponadto w ramach programu lekowego B.52 w I linii leczenia płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie refundowany jest cetuksymab.

Jak wskazali eksperci kliniczni u pacjentów chorych na płaskonabłonkowego raka języka po radioterapii oraz chemioterapii pochodnymi platyny oraz po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych nie ma możliwości zastosowania w Polsce aktywnego leczenia. Ekspert wskazał, że u takich pacjentów możliwa jest tylko obserwacja i najlepsze leczenie wspomagające.

Wytyczne NCCN oraz NICE w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi u dorosłych, u których choroba postępuje po leczeniu chemioterapią pochodnymi platyny, zalecają stosowanie niwolumabu. Ponadto wytyczne NCCN wskazują również na możliwość zastosowania innego zarejestrowanego w leczeniu płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi leku – pembrolizumabu.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane

technologie medyczne. Tym samym jako technologię alternatywną wobec ocenianej przyjęto terapię paliatywną, zwaną również najlepszą terapią wspomagającą (BSC) oraz jako komparator dodatkowy pembrolizumab, z zastrzeżeniem, że jest on wskazany tylko u pacjentów z NPGS z ekspresją PD-L1 \geq 50%.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Ferris 2018	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression
Ferris 2016	Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. <i>N. Engl. J. Med.</i> 375(19):1856–1867
Cohen 2018	Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet.</i> 2019 Jan 12;393(10167):156-167.
Machiels 2011	Jean-Pascal Machiels, Somasundaram Subramanian, Agnes Ruzsa, Gabor Repassy, Igor Lifi renko, Annika Flygare, Per Sørensen, Tina Nielsen, Steen Lisby, Paul M J Clement. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. Published Online March 7, 2011
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2017	Quon H, Vapiwala N, Forastiere A, et al. Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Dec 20;35(36):4078-4090.
ESMO 2010	Gregoire V, Lefebvre J, -L, Licitra L, et al., Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Supplement 5): v184–v186, 2010.
NICE 2008	National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck Technology appraisal guidance. Published: 25 June 2008.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance. Published: 22 November 2017.
NCCN 2018	NCCN Guidelines Insights Head and Neck Cancers, Version 2.2018
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over. NICE guideline Published: 10 February 2016. Updated June 2018.
PTOK 2013	Andrzej Kawecki, Sergiusz Nawrocki, Wojciech Golusiński, Urszula Grzesiakowska, Jacek Jassem, Romuald Krajewski, Włodzimierz Olszewski. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi. 2013
Pozostałe publikacje	
AWA Opdivo 2018	AOTMiT. Analiza weryfikacyjna leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: leczenie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny. OT.4331.6.2018
ChPL Opdivo	Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo
ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda
EPAR Opdivo	Opdivo (niwolumab). Przegląd wiedzy na temat leku Opdivo i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Procedure No. EMEA/H/C/003985
Stevens 2017	R. Stevens MD, Ch. Rassekh, MD. Nasopharyngeal Carcinoma. 2017.
AOTMiT.OT.422.30.2018	AOTMiT. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rozsziany rak języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi (ICD-10: C02.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.30.2018.
EMA Opdivo	European Medicines Agency: Opdivo (nivolumab) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo [dostęp: 14.01.2019 r.]

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 04.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Nivolumab" [Mesh]	1124
2	1 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
3	"Neoplasms" [Mesh]	3 117 745
4	"Tongue Neoplasms" [Mesh]	9644
5	3 OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR cancer OR malignant OR neoplastic	4 259 412
6	5 AND tongue	17 511
7	4 OR 6	17 511
8	2 AND 7	6

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 04.01.2019 r.)

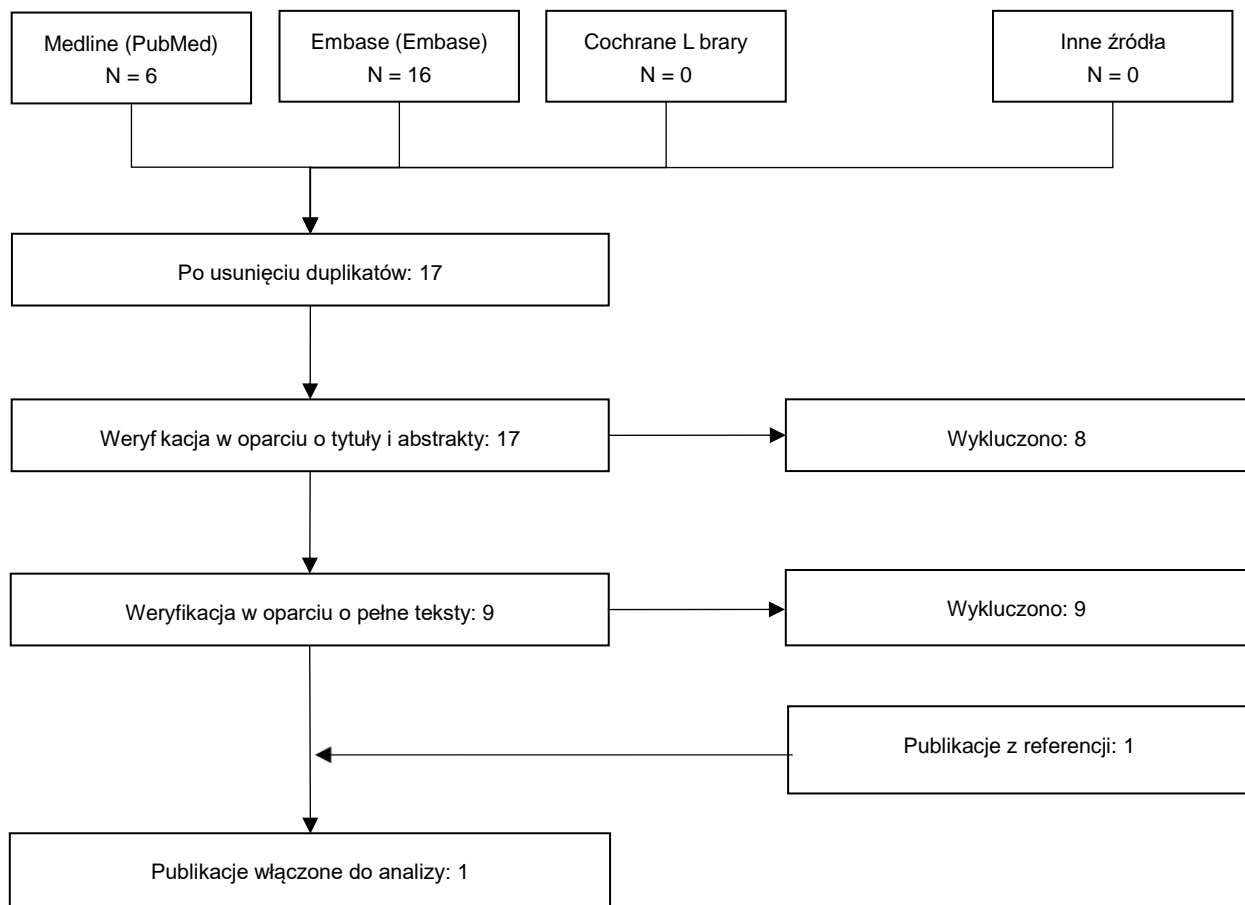
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp nivolumab/	9685
2	nivolumab.ab,kw,ti.	5635
3	opdivo.ab,kw,ti.	91
4	BMS 936558.ab,kw,ti.	141
5	BMS-936558.ab,kw,ti.	141
6	BMS936558.ab,kw,ti.	0
7	ONO4538.ab,kw,ti.	1
8	ONO-4538.ab,kw,ti.	113
9	ONO 4538.ab,kw,ti.	113
10	MDX1106.ab,kw,ti.	2
11	MDX-1106.ab,kw,ti.	32
12	MDX 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	10 084
14	"neoplas*".ab,kw,ti.	358 769
15	exp neoplasm/	3 561 437
16	"tumor*".ab,kw,ti.	1 592 529
17	"tumour*".ab,kw,ti.	308 048
18	cancer.ab,kw,ti.	2 036 680
19	exp malignant neoplasm/	2 759 320
20	malignant.ab,kw,ti.	395 275
21	neoplastic.ab,kw,ti.	91 863
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	4 332 151
23	tongue.ab,kw,ti.	40 188
24	exp tongue cancer/ or exp tongue carcinoma/	5809
25	22 and 23	14 831
26	24 or 25	16 320
27	13 and 26	16

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 04.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(nivolumab):ti,ab,kw	834
2	(opdivo):ti,ab,kw	11

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
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	67 787
14	(neoplas*):ti,ab,kw	66 165
15	(tumor*):ti,ab,kw	47 299
16	(tumour*):ti,ab,kw	8721
17	(malignant):ti,ab,kw	9028
18	(neoplastic):ti,ab,kw	2254
19	(cancer):ti,ab,kw	109 281
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	154 741
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

12.2. Diagram selekcji badań



12.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi w odniesieniu do zmian mierzalnych i niemierzalnych.

Tabela 35. Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

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

Tabela 36. Ocena ogólna odpowiedzi na leczenie w skali RECIST 1.1.

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

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